Aus der Universitäts-Frauenklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. K. H. Wulf

DIE CHEMOTHERAPIE DER OVARIALKARZINOME
EIN VERGLEICH DER THERAPIEERGEBNISSE ZWISCHEN ENDOXAN - MONOCHEMOTHERAPIE UND POLYCHEMOTHERAPIE MIT VELBE-THIO-TEPA-RUFOCHROMOMYCIN-ONDENA

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Kamchai Sarasas
aus Nondhaburi/Thailand

Würzburg, den 28.10.1980

Aus der Universitäts-Frauenklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. K. H. Wulf

DIE CHEMOTHERAPIE DER OVARIALKARZINOME EIN VERGLEICH DER THERAPIEERGEBNISSE ZWISCHEN ENDOXAN - MONOCHEMOTHERAPIE UND POLYCHEMOTHERAPIE MIT VELBE-THIO-TEPA-RUFOCHROMOMYCIN-ONDENA

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Kamchai Sarasas
aus Nondhaburi/Thailand

Würzburg, den 28.10.1980

Referent : Professor Dr. med. K. Rotte

Koreferent : Professor Dr. med. K.H. Wulf

Dekan : Professor Dr. med. K.H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung : 17.12.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

M E I N E R M U T T E R
I N D A N K B A R K E I T
G E W I D M E T

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0002

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
I. 1.	Allgemeine Betrachtungen	1
I. 2.	Fragestellung	2
II.	DIE ANTINEOPLASTISCHE CHEMOTHERAPIE, DAS OVARIALKARZINOM UND SEINE BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN	5
II. 1.	Die antineoplastische Chemotherapie	5
II. 1.1.	Definition	5
II. 1.2.	Geschichte	5
II. 2.	Die zellhemmenden Substanzen	7
II. 2.1.	Gruppeneinteilung	7
II. 2.2.	Wirkungsmechanismen	8
II. 2.3.	Nebenwirkungen	10
II. 3.	Das Grundprinzip der antineoplastischen Chemotherapie	12
II. 3.1.	Die drei Gesichtspunkte zur Planung der Chemotherapie	12
II. 3.2.	Die Therapieformen	17
II. 4.	Das Ovarialkarzinom	22
II. 4.1.	Häufigkeit, Mortalität und Altersverteilung	22
II. 4.2.	Histologische Einteilung	23
II. 4.3.	Stadieneinteilung	25
II. 4.4.	Behandlungsmöglichkeiten	26
II. 5.	Die Chemotherapie des Ovarialkarzinoms	41
II. 5.1.	Monochemotherapie	42

Seite

II. 5.2.	Polychemotherapie	45
II. 5.3.	Die gezielte Chemotherapie	48
II. 5.4.	Die intracavitäre Chemotherapie	52
II. 5.5.	Unterstützende Maßnahmen in der Chemotherapie	54
III.	KRANKENGUT UND METHODE	58
III. 1.	Die angewandten Zytostatika, Dosierung und Applikationsmodalität	58
III. 2.	Stadieneinteilung	61
III. 3.	Pathologische Histologie	61
III. 4.	Die Patientinnen	61
III. 5.	Die Beurteilung des Therapieergebnisses	63
IV.	ERGEBNISSE	66
IV. 1.	Ergebnisse bei den Rezidivfällen	67
IV. 2.	Ergebnisse bei dem primären Std. II	69
IV. 3.	Ergebnisse bei Std. III und IV	69
IV. 4.	Ergebnisse bei den Nichtlaparotomierten	73
IV. 5.	Ergebnisse insgesamt	74
IV. 6.	Ergebnisse in Abhängigkeit von der Histologie	78
IV. 7.	Einfluß beider Chemotherapiearten auf die metastatisch bedingten Körperhöhlenergüsse	80
IV. 8.	Vergleich der Nebenwirkungen	82
V.	DISKUSSION	87
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	98
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	100

I. Einleitung

I. 1. Allgemeine Betrachtungen

Die Heilungsquote der gynäkologischen Karzinome hat sich in letzter Zeit erheblich gebessert. Dieser Erfolg ist auf die Möglichkeiten der Krebsfrüherkennung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen zurückzuführen. Die Ovarialkarzinome stellen jedoch eine Ausnahme dar. Ihre Therapieergebnisse sind bis heute im Vergleich zu den anderen weiblichen Karzinomen noch bescheiden. Die Möglichkeiten zur Früherkennung sind aufgrund ihrer anatomischen Lage und ihrer Symptomarmut relativ gering. Die Heilungschance bleibt deshalb nach wie vor niedrig, weil die Krankheitsstadien bei den meisten Patientinnen (50 - 80 %) zur Zeit der Diagnosestellung schon so weit fortgeschritten sind, daß eine einfache Tumorexcision nicht mehr möglich ist (27, 94, 130). Außerdem liegt der Grund auch in der Eigenart der Ovarialkarzinome, unabhängig von der Größe des Primärtumors, frühzeitig zur transperitonealen Ausbreitung im Oberbauch zu neigen (89). Bei solch fortgeschrittenen Fällen sind die Erfolgsaussichten der beiden klassischen Behandlungsmethoden, wegen der begrenzten Zugänglichkeit bei großer Tumorausdehnung ziemlich ungünstig. Außerdem ist die Bedeutung der Strahlentherapie in solchen Fällen -nach Ansichten vieler Autoren- noch umstritten (2, 34, 118, 121). Die Einführung kanzerostatischer Medikamente in das Behandlungschema gewinnt daher immer mehr an Bedeutung. Als adjuvante Behandlung steht zur Zeit die Chemotherapie bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen im Vordergrund. Statistisch ist es bewiesen, daß eine erhebliche Lebensverlängerung durch die Chemotherapie sowohl bei den operablen als auch bei den inoperablen Ovarialkarzinomen erreicht werden kann (89, 121, 143).

I. 2. Fragestellung

In der Krebschemotherapie war man bisher sehr intensiv darum bemüht, die zystostatische Wirkung durch zahlreiche Variationen von Kombinationsvorschlägen verschiedener Zystostatika zu steigern, um damit ein besseres Therapieergebnis zu erzielen. Bei manchen Tumorarten, wie z.B. die Leukosen im Kindesalter, hat sich die Überlegenheit der Polychemotherapie über die Monochemotherapie deutlich bewiesen (66). Theoretisch sollte der Vorteil der Polychemotherapie auch beim Ovarialkarzinom gelten. Jedoch ist bis heute keine Form der Chemotherapie bekannt, die sich gegenüber anderen Formen als überlegen erwiesen hätte (21, 66, 138).

Anhand der Therapieberichte werden hier einige gegenteilige Ergebnisse dargestellt.

Smith et al (1972) haben 97 Pt. in Std. II - IV (alle wurden operiert und hatten entweder Rezidivtumoren größer als 2 cm oder Aszites) in 2 Gruppen geteilt. Die erste Gruppe aus 50 Pt. bekam Melphalan als Monotherapie. Die zweite Gruppe aus 47 Pt. wurde nach dem Kombinationschema: Cyclophosphamid + Fluoruracil + Actinomycin D behandelt. Die Remissionsrate betrug bei Melphalan 20 %, bei der Kombinationstherapie 30 %. Dabei gab es aber keinen Unterschied in der 2-Jahres-Überlebensrate (beide Gruppen 17 %); die Nebenwirkungen bei der Polychemotherapie waren intensiver (138).
Young et al (1978) berichteten über das Ergebnis ihrer prospektiven Vergleichstudie. Die 77 Pt. (Std. III - IV) wurden in 2 Gruppen geteilt, wobei alle möglichst ähnliche Befunde aufwiesen. Sie wurden nach folgenden Kriterien zusammengestellt: Alter, Tumor-Histologie, Ausmaß der Operation und Größe des Resttumors. Die Malignitätsgrade blieben dabei unberücksichtigt. Die 37 Pt. der ersten Gruppe wurden mit Melphalan, die 40 Pt. der zweiten

Gruppe mit der Kombination: Hexamethylamin + Cyclophosphamid + Methotrexat + Fluoruracil, behandelt. Die Melphalangruppe zeigte eine Remissionsrate von 54 % (38 % Teils-, 16 % Vollremission) mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 17 Monaten. Die Polychemotherapiegruppe (HexaCMF) zeigte eine Remissionsrate von 75 & (43 Teils-, 33 % Vollremission) mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 29 Monaten (165).

Die schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) hat in ihrem Bericht das Ergebnis ihrer Vergleichstudie veröffentlicht (135). Dabei wurden 71 Pt. in Std. III - IV in 3 Gruppen geteilt und unterschiedlich behandelt, nämlich Gruppe I mit Endoxan, Gruppe II mit Endoxan + Gestagen (Depot-Clivinor) und Gruppe III mit Endoxan + Fluoruracil. Die Remissionsrate betrug bei Endoxan 30 %, bei Endoxan und Gestagen 39 %, bei Endoxan und Fluoruracil 68 %. Pfleiderer und Teufel (1977) fanden später in Übereinstimmung mit den Ergebnissen sechs anderer Universitäts-Frauenkliniken das Gegenteil. Bei 36 mit Endoxan + Fluoruracil behandelten inoperablen Ovarialkarzinomen wurden aber nur 33 % Remission beobachtet, während die Remissionsrate bei Endoxanmonotherapie fast doppelt so hoch war (121).

Vahrson et al (1977) haben in ihrem Bericht auf die Überlegenheit der Polychemotherapie bei Ovarialkarzinomen hingewiesen. 82 Pt. in Std. II b - IV wurden mit Tripeldrugstoßtherapie (Endoxan- + Proresid- + Methotrexatstoß) behandelt. Bei primären Ovarialkarzinomen wurde die 3-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zur Endoxanmonotherapie von 19,6 % aus 42,6 % und bei gesamten Ovarialkarzinomen (primär und sekundär), von 38,3 % auf 51 % durch die Polychemotherapie erhöht (151).

Hinsichtlich der oben angegebenen Beispiele ist es vom Interesse auch hier nachzuprüfen, ob die Polychemotherapie im Vergleich zu der Monochemotherapie einige Vorteile mit sich bringt. Diesbezüglich wird eine retrospektive Vergleichstudie über die Ergebnisse der Chemotherapie bei Ovarialkarzinomen aus dem Krankengut in dem Zeitraum zwischen 1957 und 1975 durchgeführt.

In der UFK Würzburg wurde von 1957 bis 1971 unter anderem Endoxan als Monotherapie bei Ovarialkarzinomen angewandt. Ab 1971 wurde die Monochemotherapie von der Polychemotherapie nach dem Schema: Velbe + Thio-TEPA + Rufochromomycin + Ondena abgelöst. Diese Studie soll zeigen, ob die Polychemotherapie nach dem genannten Schema besseres Ergebnis als die Endoxanmonotherapie erbrachte.

II. Die antineoplastische Chemotherapie, das Ovarialkarzinom und seine Behandlungsmöglichkeiten

II. 1. Die antineoplastische Chemotherapie; Definition, Geschichte

II. 1.1. Definition: In dieser Arbeit sind unter dem Begriff -antineoplastische Chemotherapie- die Behandlung mit chemischen Substanzen zu verstehen, die das Krebswachstum hemmen, mit Ausnahme der Hormone und der Radioisotopen.

II. 1.2. Geschichte: Bereits im Altertum wurde versucht, die Krebsgeschwüre mit verschiedenen Salzverbindungen, wie z.B. Arsen-, Kupfer-, Quecksilber-, Silber- und Eisensalz zu behandeln (134).
Die Ergebnisse waren damals jedoch nicht eindrucksvoll. Die eigentliche Chemotherapie hat erst am Anfang der 40-er Jahre begonnen. Eine ganze Reihe von Beobachtungen, wie z.B. die Untersuchungen von Dustin und List (1934) über die Wirkung des Mitosegiftes Colchicin, die Einführung von Actinomycin durch Waksmann und Woodruff 1940, die klinische Anwendung von N-Lost durch Gillmann 1942, und der Bericht von Farber über die erste Remission bei den mit Amethopterin behandelten leukämiekranken Kindern, gelten als richtungsweisend für diese Therapieart (30). Die systematische Erforschung der Chemotherapie war erst möglich, als es nach der Zeit Paul Ehrlichs gelang, Geschwülste experimentell zu erzeugen und auf Tiere zu übertragen, sodaß man genügend großes Tiermaterial zur Erprobung von Substanzen zur Verfügung hatte. Bisher wurde eine unüberschaubare Anzahl von Substanzen mit zellhemmender Wirkung entwickelt und erprobt; schon in der Pionierzeit dieses Gebietes (bis 1948) wurden 5031 Substanzen vom National Cancer Institute U.S.A. untersucht (44). Sie sind vorwiegend bei Impf-

tumoren getestet worden. Jedoch nur ein geringer Anteil davon hat günstige Wirkung gezeigt, sodaß eine klinische Anwendung als gerechtfertigt erscheint. Von den mehr als 25.000 Präparaten, die in den American Association of Cancer Research registriert sind, wurden nur 30 klinisch eingesetzt (27).

II. 2. Die zellhemmenden Substanzen, ihre Gruppeneinteilung, Wirkungsmechanismen und Nebenwirkungen

II. 2.1. Durch die Unterschiede in ihren chemischen Eigenschaften bzw. ihren Wirkungsmechanismen werden die zellhemmenden Substanzen wie folgt eingeteilt:

A) Die alkylierenden Substanzen
- -die Lost-Verbindungen
- -die Äthylenimine
- -die Methansulfonsäureester
- -und einige andere

B) Die Antimetaboliten
C) Die Antibiotika
D) Die Pflanzenalkaloide
E) Sonstige

II. 2.2. Die Wirkungsmechanismen

II. 2.2.1. Die alkylierenden Substanzen bewirken durch die nucleophile Substitution eine Alkylierung verschiedener Zellbestandteile, die die alkylierbaren Gruppen tragen, wie z.B. Thiol-, Carboxyl-, Hydroxyl-, Phosphat- und die Aminigruppe (96). Durch die Alkylierung werden die Zellbestandteile in zellfremde Derivate überführt. Daraus erfolgt eine zellhemmende Wirkung:

a) durch Schädigung der DNA-Moleküle,
b) durch Hemmung der DNA-abhängigen DNA-Polymerase,
c) durch die Quervernetzung der DNA-Stränge, die sowohl zu Kettenbrüchen als auch zu fehlerhaften Replikationen führen (30, 96, 106).

Die Lost-Verbindung entstand aus dem Kampfgas Schwefel-Lost im 1. Weltkrieg. Die Entwicklung ging über N-Lost, N-Oxyd-Lost und Phosphat-Lost. Die später entstandenen Lost-Verbindungen wurden an biologische Gruppen gekoppelt, z.B. Mannit-Lost (Dreganol), Phenyl-Lost (Leukeran), Phenylalanin-Lost (melphalan) (132). Sehr wichtig war die Darstellung des Lost-Phosphamidesters: das Cyclophosphamid (Endoxan). Diese Substanz wird in einer inaktiven Form vom Körper aufgenommen, dann in der Leber in ein Umwandlungsprodukt metabolisiert, das später von den Zellen aufgenommen und dort enzymatisch unter Freisetzung von hochaktiven Aminen gespalten wird (57, 131). Dadurch soll die toxische Wirkung auf die gesunden Gewebe herabgemindert werden.

Die Äthylenimine gingen von dem TEM (Triäthylenmelamin) aus, einem Vernetzungsmittel der Textilindustrie. Sie verloren aber ihre klinische Bedeutung wegen ihrer hohen Toxizität (131). Die weitere Modifikation der Äthyleniminderivate war Äthyleniminbenzochinon (Bayer E 39) und Triäthyleniminbenzochinon (Trenimon). Das gebräuchlichste Präparat ist das Triäthylenthiophosphoramid (Thio-TEPA), eine hochwirksame Substanz dieser Gruppe.

Der Methansulfonsäureester stellt eine Esterverbindung zwischen einer Alkylgruppe und der Sulfonsäure dar. Das bekannte Präparat ist Myleran.

Es gibt noch einige andere Präparate, die alkylierend wirken, jedoch strukturell nicht mit den oben genannten drei Gruppen verwandt sind, z.B. Dibromomannitol und Mitomycin.

II. 2.2.2. Die Antimetaboliten. Sie bewirken eine Hemmung der DNA- und RNA-Synthese wegen ihrer Strukturverwandtschaft mit dem Grundgerüst der Nukleinsäure. Die Hemmung der Nukleinsäuresynthese erfolgt entweder durch die kompetitive Hemmung der aktiven Enzyme oder durch den Einbau falscher Bausteine in die Moleküle oder durch die Rückkoppelungshemmung in dem Synthesesystem (58, 97, 106). Beispiele sind Amethopterin (Methotrexat), 6-Merkaptopurin (purinethol), 5-Fluorouracil (Fluoruracil) und Cytocinarabinosid (Alexan).

II. 2.2.3. Die Antibiotika. Die in der antineoplastischen Chemotherapie verwendeten Antibiotika werden meist aus verschiedenen Streptomycesstämmen gewonnen. Vorwiegend greifen sie die Protein- bzw. Nukleinsäuresynthese der Zelle an. Einige schädigen die DNA durch Wasserstoffperoxyd, das infolge einer durch sie hervorgerufenen intrazellulären Oxydation entsteht, z.B. Streptonigrin und Rufochromomycin. Andere bewirken eine Matrizenfunktionsstörung der DNA durch die Interkalierung ihres Moleküls mit DNA-Molekül, z.B. Adriamycin, Daunorubicin, Actinomycin D und Mithramycin. Wieder andere hemmen die Translation durch ihre Anlagerung in die t-RNA, z.B. Puromycin. Bleomycin z.B. blockiert die DNA-Synthese durch die spezifische Hemmung des Enzyms DNA-abhängige DNA-Polymerase. Literatur (30).

II. 2.2.4. Die Pflanzenalkaloide. Die wichtigsten Pflanzenalkaloide in diesem Gebiet sind die Vincaalkaloide und die Podophyllinderivate. Die Vincaalkaloide (Vincristin und Vinblastin) werden aus dem Extrakt einer Immergrünart, Vinca rosea oder Catharanthus rosea, gewonnen (24). Der Strukturunterschied beider Substanzen besteht darin, daß die Methylgruppe des Vinblastins bei Vincristin durch eine Aldehydgruppe ersetzt ist (132). Beide Substanzen bewirken eine Mitosehemmung, wobei sie eine chemische

Bindung mit den Spindelfilamenten eingehen. Die dadurch entstandene Hemmung der Spindelbildung verhindert die Trennung der Chromatiden, infolgedessen bleibt die Zellteilung in der Metaphase stehen, ein sogenannter "stathmokinetischer" Effekt (24, 106). Morphologisch sind ihre Wirkungen deshalb dem Colchicin ähnlich. Außerdem stören sie die Proteinsynthese durch die Hemmung der DNA-abhängigen RNA-Polymerase (30). Die anderen bekannten Pflanzenalkaloide sind die SP-I und SP-G aus Podophyllum pellatum. Ihre mitosehemmende Wirkung entspricht morphologisch ebenfalls der des Colchicins. Zur Zeit sind halbsynthetische Präparate unter der Bezeichnung VM-26 und VP-213 im Handel.

II. 2.2.5. Sonstiges. Es gibt noch viele andere Substanzen mit zellhemmender Wirkung, die sich nicht in die oben erwähnten Gruppen einordnen lassen, z.B. L-Asparaginase (Cranistin), Procarbacin (Natulan) etc.

II. 2.3. Die Nebenwirkungen der zellhemmenden Medikamente. Es sind zu unterscheiden:

a) die substanzunspezifischen Nebenwirkungen, und
b) die substanzspezifischen Nebenwirkungen (67).

Die substanzunspezifischen Nebenwirkungen treten bei allen zellhemmenden Medikamenten auf, da sie keine Wirkungsspezifität besitzen, d.h. sie greifen nicht nur die Tumorzellen an, sondern auch die Normalzellen und verursachen deshalb die unerwünschten Erscheinungen. Am stärksten betroffen sind vor allem die raschproliferierenden Zellen, weil sie aufgrund ihres Proliferationsvorgangs mehr Angriffsmöglichkeiten für die zellhemmende Substanz bietet, als die ruhenden Zellen.

Mit folgenden Nebenwirkungen ist deshalb immer zu rechnen:

a) Knochenmarkdepression
b) Haarausfall
c) Schleimhatschädigung, wie Stomatitiden, Aphten, Magen-Darm-Blutungen, Diarrhoe, Magen-Darm-Schleimhautatrophie mit Malabsorption.
d) Schädigung der Keimepithelien: Azoospermie und die teratogenen Effekte bei Schwangerschaft.
e) Nausea und Erbrechen. Ihre Genese ist noch nicht geklärt. Sie können ihre Ursache haben entweder in der Schleimhautveränderung des Gastrointestinaltraktes, oder in der parasympathikomimetischen, oder in der zentralerregenden Wirkung (57).
f) Die Spätwirkung als kanzerogener Effekt.

Die substanzspezifischen Nebenwirkungen:

a) Neurotoxizität. Sie tritt relativ häufig bei Vincristin auf, auch bei Methotrexat, Fluoruracil und L-Asparaginase, jedoch weniger häufig (159).
b) Hämorrhgische Zystitis relativ häufig bei Endoxan.
c) Leberschaden bei Methotrexat, Fluoruracil, Cytocinarabinosid und Merkaptopurin (100).
d) Kardiotoxizität bei Adriamycin und Daunorubicin (100).
e) Zytostatikapneumopathie (Lungenfibrose, Husten, Fieber, Dyspnoe) bei Busulfan, Bleomycin und gelegentlich bei Endoxan (109).

II. 3. Das Grundprinzip der antineoplastischen Chemotherapie

II. 3.1. Die Planung einer Chemotherapie geht von 3 Aspekten aus, nämlich

1) dem Zustand des Patienten
2) dem Tumorverhalten
3) den Eigenschaften einzelner Zystostatika.

II. 3.1.1. Der Zustand eines Patienten spielt eine wichtige Rolle für das Ausmaß und die Erfolgsaussicht einer Chemotherapie. Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (Kachexie, hohes Alter) und bei vorgeschädigten Organen, z.B. bei reduzierter Knochenmarkreserve nach einer Bestrahlung oder bei Niereninsuffizienz, ist die toxische Gefahr erhöht (104).
Im Bezug auf die spezifischen Nebenwirkungen einzelner Zytostatika können die bereits erkrankten Organe durch Zytostatika zusätzlich geschädigt werden, z.B. Daunorubicin und Adriamycin bei Herzschaden, Fluoruracil und Methotrexat bei Leberschaden, Vincristin bei einem Zustand nach abdominaler Bestrahlung -dabei kann ein paralytisches Illeus auftreten- (100).
Außerdem sind die Patienten während einer intensiven Chemotherapie durch die immunsuppressive Wirkung von Zytostatika einerseits und durch die Granulozytopenie andererseits von einer Infektionsgefahr bedroht.
Die erwähnten Gefahrenfaktoren von Seiten des Patienten sind oft ein zwingender Grund zur starken Dosisreduzierung, manchmal sogar zum Abbruch der Therapie oder zum Verzicht auf hochwirksame Präparate. Somit wird sicherlich die Erfolgsaussicht beeinträchtigt.

II. 3.1.2. Die Wirksamkeit einer Chemotherapie hängt von dem Wachstumsverhalten des Tumors ab. Zytokinetisch betrachtet nehmen die Tumore an ihrer Größe zunächst exponentionell zu, weil fast alle Zellen zu Beginn des Wachstums proliferieren (26, 30, 81). Mit zunehmender Größe geht die schnelle exponentionelle Wachstumsphase -wahrscheinlich wegen der nutriven Störung- in die langsamere, nicht-exponentionelle Phase über (30). Dabei gehen die Zellen zum Teil in einen ruhenden Zustand (G^O) und zum Teil durch Zelltod verloren (58). Der Anteil der proliferierenden Zellen nimmt ab.

Die meisten Zytostatika wirken durch Hemmung der programmierten Protein- bzw. Nucleinsäuresynthese, die ihrerseits während der Proliferationsphase sehr intensiv verläuft (106). Im Gegensatz zu den ruhenden Zellen (G^O) reagieren die proliferierenden Zellen deshalb viel empfindlicher auf die Zytostatika. Die Ansprechbarkeit eines Tumors auf die Zytostatika hängt also von der Größe der Wachstumsfraktion ab, d.h. je mehr proliferierende Zellen im Verhältnis zur gesamten Tumorzellzahl vorhanden sind, umso empfindlicher reagieren die Tumore auf die Zytostatika (18, 68). Folglich müssen die schnellwachsenden Tumore auch empfindlicher reagieren als die langsamwachsenden Tumore (41). Das Problem der Chemotherapie besteht meist darin, daß viele solide Tumore auf die Zytostatika deshalb nicht so empfindlich reagieren -wie man es erwartet-, weil sie bis zur klinisch erfaßbaren Größe ihre nicht-exponentionelle Wachstumsphase schon erreicht haben (30). Es muß hier jedoch betont werden, daß die schlechte Ansprechbarkeit eines Tumors auf Zytostatika auch eine andere wichtige Ursache hat, nämlich die primäre bzw. sekundäre Resistenz des Tumors selbst (64).

Um eine effektive Chemotherapie zu erzielen, kann man es theoretisch versuchen, den G^{O}-Speicher zu entleeren, wobei man einen massenhaften Zellverlust durch Operation oder Bestrahlung herbeiführt. Durch dieses sog. Zellrecruitment gehen die G^{O}-Zellen aus dem Nondividing-Pool in den Dividing-Pool über (68).

Das schlechte Ansprechen auf zellhemmende Medikamente beruht ferner auf der primären bzw. sekundären Resistenz der Tumore. Die primäre Resistenz kann durch eine Vortestung in vitro erkannt werden. Die Entwicklung einer sekundären Resistenz kann entweder durch Vermeidung einer Unterdosierung in der Induktionsphase bei Monochemotherapie oder durch Polychemotherapie vermieden oder zumindest hinausgezögert werden.

II. 3.1.3. Die Eigenschaften einzelner Zytostatika.
Die Effektivität einer antineoplastischen Chemotherapie hängt nicht allein von den chemischen Eigenschaften einzelner Pharmaka ab, sondern auch von deren Einfluß auf die Zytokinetik, den Therapieformen und deren Wechselwirkungen untereinander.
Eine effektive Chemotherapie setzt voraus, daß der Wirkstoff in biologisch aktiver Form, mit effektiver Konzentration und unter genügender Wirkdauer an den Tumor gebracht wird. Maßgebend für diese Voraussetzungen sind deshalb die Dosierung, die Frequenz der Applikation, die Wahl der Applikationswege (oral, intravasal, intratumoral, intracavitär, usw.), die Abbau- und Ausscheidungsgeschwindigkeit (30, 106) und die Dauer der Behandlung (107). Abgesehen von der notwendigen niedrigen Dosis bei einer reduzierten Knochemarkreserve sind die Autoren sich darüber noch nicht einig, ob die Zytostatika hochdosiert und stoßweise oder in niedriger Dosis und täglich gegeben werden sollen. Manche Autoren lehnen die Stoßtherapie aufgrund der gefährlichen Nebenwirkungen ab (89).

Die Befürworter der Stoßtherapie argumentieren folgendermaßen:

a) die hochdosierte Gabe ermöglicht es, schneller die Ansprechbarkeit der Tumore abschätzen zu können, und damit zu entscheiden, ab das Mittel ausgewechselt werden muß (108).

b) Die höhere Zytostatikakonzentration bringt einen relativ größeren zellvernichtenden Effekt (26).

c) Die Nebenwirkungen sind am Anfang zwar heftiger; sie werden aber im therapiefreien Intervall wieder ausgeglichen. Dabei kann die Kumulation von Nebenwirkungen vermieden und die immunsuppressive Wirkung der Pharmaka deutlich herabgesetzt werden (100).

Die zytostatische Wirkung der Pharmaka folgt in erster Linie der Kinetik erster Ordnung; d.h. eine Einzeldosis von Zytostatika tötet nicht eine bestimmte Zellzahl eines Tumors, sondern einen konstanten Prozentsatz von der gerade vorhandenen absoluten Zellzahl (136). Man geht deshalb davon aus, daß die Zytostatika niemals in der Lage sind, einen Tumor bis zu seiner letzten Zelle zu hemmen. Das eigentliche Ziel der Chemotherapie besteht nur darin, die Tumorzellen so weit zu vernichten, daß der körpereigene Abwehrmechanismus den Rest unter Kontrolle halten kann. Eine klinisch festgestellte komplette Remission bedeutet noch nicht gleich eine Heilung. Die Behandlung muß um mindestens die dreifache Zeitdauer der Induktionsphase fortgesetzt werden (107).

Die Kenntnis der biochemischen Wirkungsmechanismen der Zytostatika allein genügt nicht, um eine Chemotherapie voll auszunutzen. Zytokinetisch unterscheiden sich die Zytostatika in ihren Einwirkungen auf die Zellen in verschiedenen Phasen des Generationszyklus und können sich sogar gegenseitig beeinflussen. Diesbezüglich haben Bruce et al die Zytostatika in 3 Gruppen eingeteilt (17), nämlich

Gruppe 1) Die phasenunspezifischen, proliferationsunabhängigen Substanzen.
Sie greifen sowohl die proliferierenden Zellen in allen Phasen des Generationszyklus an, als auch die Ruhezellen (G^{O}). Beispiele: L-Asparaginase, N-Lostderivaten (106, 129). Viele Autoren sind der Meinung, daß es, wenn überhaupt, sehr wenige Substanzen gibt, die solche Eigenschaft besitzen, da die G^{O}-Zellen aus experimentellen Erfahrungen ziemlich zytostatikarefraktär sind (26, 69, 97, 136).

Gruppe 2) Die phasenspezifischen, proliferationsabhängigen Substanzen.
Sie greifen nur die proliferierenden Zellen an, die sich in einer Phase befinden, die für die jeweilige Substanz charakteristisch ist, während die Zellen in den anderen Phasen unbetroffen den Zyklus weiter durchlaufen. Beispiele: Cytocinarabinosid (69, 30), Hydroxyurea (97, 106, 124) sind gut bekannte S-phasespezifische Substanzen. Die S-phasespezifischen Substanzen besitzen aber auch andere Eigenschaften. Wie vorher erwähnt, werden die Zellen in der jeweils typischen Phase letal getroffen. Die Zellen in den anderen Phasen des Generationszyklus werden zwar von der Substanz

nicht letal getroffen, jedoch in einem bestimmten Phasenübergang durch diese Substanz festgehalten (97, 30). Dieser Vorgang wird als prohibitiver Effekt bezeichnet (106). Dadurch verhindert die Substanz paradoxerweise die Zellen vor dem Eintritt in die maximalempfindliche Phase. Deshalb müssen die phasenspezifischen Zytostatika intermittierend verabreicht werden. Andererseits hängt die Wirkungsintensität der phasenspezifischen Substanz von dem Grad des Synchronismus ab. Der höchste zytostatische Effekt wird dann erreicht, wenn möglichst viele Tumorzellen sich in der für die Substanz typischen Phase ansammeln. Diesbezüglich wurde die Synchronisationstechnik entwickelt.

Gruppe 3) Die zyklusspezifischen, proliferationsabhängigen Substanzen.
Sie greifen die proliferierenden Zellen aller Phasen des Generationszyklus in unterschiedlichem Ausmaß an. Beispiele: 5-Fluoruracil (30), Daunorubicin (69).

II. 3.2. Die Therapieformen

II. 3.2.1. Die Monochemotherapie. Darunter versteht man eine Chemotherapie mit nur einem Medikament. Diese Art der Therapie wird bereits bei einigen Tumoren nicht mehr durchgeführt, weil sie der Kombinationstherapie eindeutig unterlegen ist (21, 66). Ihr Vorteil liegt in der einfachen Steuerbarkeit. Die Nebenwirkungen sind übersichtlicher. Die Wirkungsintensität ist aber begrenzt. Sie wird zur Zeit vorwiegend als Dauertherapie zur Erhaltung der bereits erzielten Remission durchgeführt.

II. 3.2.2. Die Polychemotherapie. Die klinischen Erfahrungen haben gezeigt, daß die Wirkungssteigerung sich nicht ohne weiteres durch eine Dosiserhöhung erreichen läßt, weil schwere toxische Erscheinungen eintreten (104). Deshalb wurde versucht, verschiedene Zytostatika kombiniert anzuwenden, um die Tumorzellen durch die Wirkungspotenzierung der eingesetzten Zytostatika intensiver zu attakkieren; dabei wurden die Zytostatika so geschickt ausgewählt und kombiniert, daß ihre Nebenwirkungen möglichst verteilt sind (67, 108). Diese Art der Behandlung bringt viele Vorteile mit sich. Durch die Kombination werden die einzelnen Zytostatika in viel niedrigerer Dosis als bei der Monochemotherapie gebraucht (45, 24). Die zytostatische Wirkung wird erheblich gesteigert, während die Nebenwirkungen aufgrund günstigerer Verteilung und niedrigerer Dosis einzelner Substanzen in tolerierbarer Grenze gehalten werden können. Außerdem entwickelt sich die Tumorresistenz viel langsamer (30).

Das Auswahlprinzip.

a) Die zu kombinierenden Substanzen müssen nachweislich -auch wenn sie einzeln als Monotherapie angewendet werden- wirksam sein (26).

b) Medikamente, die untereinander antagonistisch wirken, müssen vermieden werden, z.B. Cytocinarabinosid, Methotrexat und 5-Fluoruracil wirken untereinander stark antagonistisch (62, 106).

c) Es bringt keinen Vorteil, wenn mehrere Medikamente mit dem gleichen Angriffpunkt in dem Zellzyklus zusammen eingesetzt werden. In dem Fall addieren sich zwar ihre Wirkungen, jedoch nur in niedrigem

Konzentrationsbereich; bei höherer Konzentration ist die zytostatische Wirkung genau so groß wie bei einer alleinigen Anwendung einzelner Substanzen (106). Im Endeffekt wird keine höhere Wirksamkeit damit erreicht, es kommt eher zu einer Steigerung der Toxizität (24).

d) Eine Steigerung der zytostatischen Wirkung wird dann erzielt, wenn verschiedene Medikamente mit unterschiedlichen Angriffszielen kombiniert werden. Im idealen Fall kommt es zu einer synergistischen Wirkung; der zytostatische Effekt liegt dann höher als bei einer additiven Wirkung. In der Literatur wurde berichtet über die nachweisbare synergistische Wirkung von der Kombination: Adriamycin und Endoxan (32, 113).

e) Unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen einzelner Medikamente soll die Zusammenstellung so gewählt werden, daß die problematischen Nebenwirkungen sich nicht addieren.

II. 3.2.3. Die gezielte Chemotherapie. Die konventionelle Chemotherapie ist noch mehr oder weniger ungezielt. Oft ist es bemerkenswert, daß ein Zytostatikum bei einem Patienten sehr gute Wirkung zeigt, bei einem anderen mit dem Tumor gleicher Herkunft jedoch nicht. Diesbezüglich kann man annehmen, daß die Tumorzellen von verschiedenen Patienten trotz gleicher Herkunft unterschiedliches biologisches Verhalten zeigen (89). Folglich sollte man einen möglichst gezielten Einsatz der Medikamente anstreben. Auf der Suche nach einer besseren Methode entstand bekanntlich die Polychemotherapie. Sie ist -im Vergleich zur Monochemotherapie- theoretisch besser fundiert, trotzdem z.T. noch empirisch und ungezielt (66).

In diesem Bestreben wurden neue Methoden entwickelt, nämlich

a) von biochemischer Eigenreaktion der Tumorzellen ausgehend, werden diese in Kultur gezüchtet. Danach testet man in vitro die Sensibilität gegen verschiedene Medikamente und stellt einen Therapieplan nach den Testergebnissen auf (89, 90, 121).

b) Vom zytokinetischen Standpunkt ausgehend, wurden verschiedene Medikamente aus dem Kombinationsschema zu unterschiedlichem, aber bestimmtem Zeitpunkt (Timing) verabreicht. Diese Methode wird als Teilsynchronisationsbehandlung bezeichnet. Das Prinzip: In einer Population proliferieren die Zellen asynchron, d.h. sie durchlaufen den Zyklus unabhängig voneinander; dabei sind die Zellen aller Phasen (G^1, G^2, S und M) vorzufinden. Unter zytostatischer Wirkung der Medikamente werden die Zellen, je nachdem in welcher Phase sie sich befinden, unterschiedlich betroffen. Zum Teil werden sie von einem der Medikamente in einer bestimmten Phase arretiert und entziehen sich dadurch der Einwirkung anderer Medikamente (sog. prohibitiver Effekt). Die summarische Wirkung der Kombinationsbehandlung kann deshalb nicht voll ausgenutzt werden. Wenn man aber versucht, die Zellen in einer bestimmten Phase festzuhalten ohne sie zu töten, z.B. mit niedriger Dosis von Vincristin werden die Zellen in der M-Phase angehalten, so werden die Zellen

in dieser Phase mehr und mehr angereichert. Nach dem Absetzen dieser Blockade durchlaufen die Zellen den Zyklus weiter, diesmal aber in großer Anzahl und parallel (synchron). Mit Hilfe der Generationszeit-Bestimmung wird der Zeitpunkt dann errechnet, in dem die synchronisierten Zellen eine günstige Phase -z.B. die leichtverletzbare S-Phase- erreichen. Zu diesem Zeitpunkt wird ein hochaktives Mittel eingesetzt, z.B. Endoxan; dabei werden die Zellen dann massenhaft betroffen (66, 68, 81, 106).

II. 4. Das Ovarialkarzinom und seine Behandlungsmöglichkeiten.

Unter bösartigen Ovarialtumoren sollen im engeren Sinne solche Tumore verstanden werden, die entweder primär oder sekundär (durch die maligne Entartung der Kystome) von den Ovarien selbst ausgehen. Von diesen zu unterscheiden sind Karzinome, die von anderen Organen, nämlich Uterus , Mamma, Retikulosarkom, Lymphom (Burkitt's Tumor), Gastrointestinale Organe usw., ausgehen und die Ovarien metastatisch befallen (73).

II. 4.1. Häufigkeit, Mortalität und Altersverteilung

20 - 30 % der vorkommenden Ovarialtumoren sind maligne (73, 119). Der Anteil der Ovarialkarzinome an den gesamten weiblichen Karzinomen schwankt nach verschiedenen Angaben zwischen 5 - 20 % (27, 73, 79, 80, 119). Bei den an Krebs verstorbenen Frauen liegt das Ovarialkarzinom im Vergleich zu den anderen Krebsarten an 4. Stelle der Häufigkeit (26, 61).

Obwohl jede Altersgruppe von Ovarialkarzinomen befallen werden kann, liegt die größte Häufigkeit unter den Frauen nach der Menopause. Die Angaben in der Literatur stimmen darin überein, daß 70 - 80 % der Ovarialkarzinomträgerinnen im Alter von über 45 Jahren sind (25, 27, 46, 73). Das Durchschnittsalter in unserem Beobachtungsgut liegt ebenfalls zwischen 50 - 60 Jahren.

Im Zusammenhang mit den Geschwulsttypen ergibt sich folgendes Verteilungsmuster: Die Tumore des Ovarialstromas kommen bei älteren Frauen häufiger vor; die von Keimepithelien ausgehenden Tumore befallen vorwiegend Frauen in mittleren Jahrgängen; die von Keimzellen abstammenden Tumore kommen meistens bei jüngeren Frauen vor (46, 119).

II. 4.2. Die histologische Einteilung.

Die Ovarialkarzinome umfassend einzuteilen ist schwierig, weil sie in ihrer Histogenese und in ihren biologischen Eigenschaften sehr komplex und unterschiedlich sind (46). Meistens werden sie nach ihrer vermutlichen Histogenese eingeteilt. Danach sind zu unterscheiden: Die Tumoren, die von Keimepithelien, vom spezifischen Ovarialstroma, vom Bindegewebe und vom versprengten Geweberest ausgegangen sind. Dennoch ist bis jetzt keine einheitliche Einteilung unter diesem Gesichtspunkt zustande gekommen, da keine Übereinstimmung im Hinblick auf den Ursprung der wichtigsten Strukturen besteht. Zur Ermöglichung des statistischen Vergleichs verschiedener Therapieergebnisse hat das internationale Krebskomitee FIGO eine einheitliche histologische Einteilung vorgeschlagen, die aber nur die am häufigsten vorkommenden Ovarialtumoren keimepithelialen Ursprungs (80 - 90 % aller Ovarialtumoren) umfassen (27). Sie werden wie folgt eingeteilt:

1) Seröse Kystadenome
   a) gutartiges seröses Kystadenom
   b) seröses, proliferierendes Kystadenom mit Epithelatypien, ohne Stromainvasion (fakultativ bösartig)
   c) seröses Kystadenokarzimon (bösartig)

2) Muzinöse Kystadenome
   a) gutartiges muzinöses Kystadenom
   b) muzinöses, proliferierendes Kystadenom mit Epithelatypien, ohne Stromainvasion (fakultativ bösartig)
   c) muzinöses Kystadenokarzinom (bösartig)

3) Endometrioide Tumoren
   Noch umstritten ist, ob es sich um echte Tumoren handelt oder um versprengtes bzw. ektopisches Endometrium (73).
   a) Teer- oder Schokoladenzyste
   b) Teer- oder Schokoladenzyste mit proliferierenden atypischen Epithelien ohne destruktives Wachstum.
   c) Endometrioides Adenokarzinom (bösartig)

4) Undifferenzierte Karzinome

5) Nicht klassifizierbare Karzinome

Andere seltener vorkommende Tumoren werden in der Gruppe spezielle Tumoren des Ovars zusammengefaßt.

1) Tumoren des gonadalen Stromas
   a) Granulosazelltumor
   b) Thekazelltumor
   c) Arrhenoblastom
   d) Gynandroblastom

2) Keimzellentumoren
   a) Disgerminom
   b) Primäres Chorionkarzinom
   c) Benignes und malignes Teratom

3) Kongenitale Resttumoren
   a) Adrenaler Resttumor
   b) Mesonephrom
   c) Hiluszelltumor
   d) Brennertumor

4) Unspezifische Bindegewebstumoren
   a) Fibrom, Myom, Angiom
   b) Fibrosarkom, Myosarkom, Angiosarkom

Zur letzten Gruppe gehören die metastatischen Ovarialtumoren

II. 4.3. Die Stadieneinteilung nach FIGO.

Stadium	I	:	Wachstum auf die Ovarien beschränkt.
	Ia	:	Wachstaum auf ein Ovar beschränkt, kein Aszites.
	Ib	:	Befall beider Ovarien, jedoch auf diese beschränkt, kein Aszites.
	Ic	:	Wachstum auf eines oder beide Ovarien beschränkt und Aszites mit Nachweis maligner Zellen in der Flüssigkeit.
Stadium	II	:	Befall eines oder beider Ovarien mit Ausbreitung des Tumors im Bereich des Beckens.
	IIa	:	Ausbreitung und/oder Metastasierung auf den Bereich des Uterus und/oder der Tuben beschränkt.
	IIb	:	Ausbreitung im übrigen Bereich des Beckens.
Stadium	III	:	Befall eines oder beider Ovarien mit weitverbreiteter intraperitonealer Metastasierung auf den Bereich des Abdomens (Netz, Dünndarm, Mesenterien).
Stadium	IV	:	Befall eines oder beider Ovarien mit Fernmetastase außerhalb des Peritonealraums.
Sondergruppe		:	Fälle, die ein primäres Ovarialkarzinom aufgrund des klinischen Befundes zu sein scheinen, aber histologisch nicht gesichert werden konnten (Unmöglichkeit der Probeexcision).

Die Anwesenheit von Aszites hat keinen Einfluß auf die Stadieneinteilung im Bereich der Gruppen II, III und IV.

II. 4.4. Die Behandlungsmöglichkeiten.

a) Die Operation. Sie steht nach wie vor im Vordergrund.

b) Die Bestrahlung. In Betracht kommen:
   - die perkutane Bestrahlung mittels Telekobalt oder ultrahartem Röntgenstrahl unter Großfeld- oder Movingstripstechnik,
   - eine Radiumtherapie mit Hilfe eines bei der Operation zurückgelassenen Uterus oder Scheidenstumpfes als Radiumträger,
   - eine intracavitäre Instillation von Radioisotopen, z.B. ^{198}Au und ^{32}P.

Nach der Einführung der Megavolttherapie wurde die Radiumtherapie kaum mehr angewendet (87).

c) Die Chemotherapie (siehe nächstes Kapitel).

d) Die Hormontherapie. Gelegentlich wurde berichtet, daß ein effektiveres Herbeiführen von Remissionen oder eine längere Remission durch eine zusätzliche Gabe von Hormonen erzielt werden kann, z.B. durch die Gabe von Gestagen (15, 70). Im Allgemeinen ist ein wesentlicher Vorteil noch nicht eindeutig bewiesen (135).

e) Die Immunotherapie. Sie ist noch nicht reif. Ihr Ziel besteht darin, die Abwehrreaktion des Wirtorganismus gegen den Tumor zu steigern. Dabei gibt es drei Möglichkeiten:

   1) Unspezifische Immunotherapie: Durch Injektion von getötetem Corynbacterium parvum oder Bacillus Camette-Guerin wird das Immunsystem stimuliert; es kommt zur Erhöhung der Makrophagenaktivität und Vermehrung der Antikörperbildung.

2) Aktive Immunotherapie: Durch Injektion von Vakzine aus abgeschwächten autochethonen oder allogenen Tumorzellen, deren Antigeneigenschaft durch Vorbehandlung mit Mitomycin C oder Neuraminidase verstärkt wurde, entwickeln sich im Organismus vermehrte Antikörper gegen Karzinome,

3) Passive Immunotherapie: Antisera, aktivierte Lymphozyten und subzellulare Fraktionen, gewonnen aus einen Wirtorganismus, der mit spezifischem Tumorantigen immunisiert wurde, werden dem Tumorträger injiziert (6).

II. 4.4.1. Die Kombination: Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie.

Die 3 genannten Behandlungsmethoden werden derzeit kombiniert angewendet. Es bleibt jedoch die Frage offen: Wie soll man sie kombinieren? Viele Autoren sind sich über die Rollen der Bestrahlung und der Chemotherapie noch nicht einig.

Das Stadium I: Hier ist die Radikalität der Operation entscheidend für die Heilung. Unter radikaler Operation versteht man die totale Hysterektomie unter Mitnahme beider Adnexe.

Pfleiderer (1979) hat gezeigt, daß die 5-Jahres- Überlebensrate bei den Radikaloperierten 89 %, und bei den Adnexotomierten ohne Hysterektomie nur 62 % betrug (121). Der Wert einer prophylaktischen Strahlentherapie bei dem operierten Std. I ist sehr umstritten. Viele Autoren lehnen diese Art der Strahlentherapie sogar ab, weil sie im Bezug auf die Erhöhung der Überlebensrate bei lokal begrenzten Ovarialkarzinomen keinen wesentlichen Vorteil darin fanden (2, 4, 27, 34, 55, 120, 128, 165).

Nach Pfleiderer (1971, 1979) kann der Verzicht auf eine Hysterektomie bei Std. I im Bezug auf eine Rezidivprophylaxe nicht durch eine Chemotherapie oder eine Nachbestrahlung ausgeglichen werden (116, 121). Fuks (1977) hat berichtet, daß die 5-Jahres-Überlebensrate bei den Operierten Std. I ohne Nachbestrahlung durchschnittlich um 70 % (55 - 88 %) mit Nachbestrahlung nur um 58 % (40 - 88 %) liegt (55). Ein ähnliches Resultat stand auch im Bericht von Bagley et al (4).

Die postoperative Chemotherapie beim Std. I ist ebenfalls noch umstritten. Bisher mangelt es an Beweis, daß die 5-Jahres-Überlebensrate dadurch verbessert werden kann (21, 121).

Die intracavitäre Applikation von Radiokolloiden wurde vor allem für die Behandlung des Std. I-II zunehmend angewendet. Ein besonderer Wert konnte ebenfalls noch nicht eindeutig festgestellt werden. Eine prospektive Studie über den Vergleich zwischen Radiokolloiden und anderer Adjuvanttherapie war nicht vorhanden. Manche Autoren fanden, daß die Anwendung von Radiokolloiden aufgrund der vorhandenen Möglichkeiten einer homogenen Durchstrahlung des Abdomens unter Hochvoltbedingungen und Chemotherapie keinen besonderen Vorteil bringt (35, 83, 126). Eine gezielte Anwendung von Radiokolloiden als Oberflächenstrahler ist im Allgemeinen doch anerkannt, zumals bei peritonealer Aussaat von Tumorzellen oder bei Verdacht auf eine occulte Metastase im Peritonealraum (2, 3, 35, 50, 121, 127, 128, 157). In Tabelle I werden die Ergebnisse der postoperativen Behandlung mit Radiogold bei Std. I zusammengestellt.

Tabelle I : Ergebnisse der postoperativen Radiokolloiden-behandlung bei Std. I

Autoren		Std.	5 J.überl.	postop.Behdlg.
Aure et al	(1971)	I	63 %	Bestr.ohne Au
			84 %	Bestr.mit Au
Decker et al	(1973)	I	73 %	Au
			80 %	Au b.Zysten-ruptur
			43 %	Ruptur ohne Behandlung
Engeler	(1975)	I	100 %	Bestr.mit Au
			85 %	Bestr.ohne Au
v.Fournier et al	(1975)	I	67 %	Au
			53 %	Bestr.mit Au
			50 %	Nur Bestr.
Buchsbaum et al	(1975)	Ia	94 %	Au
Piver	(1972)	Ia	94 %	teils Au, teils P
Clark et al	(1973)	I	93 %	P

Literatur (3, 35, 46, 50, 22, 123, 29).

Die Behandlungsrichtlinie bei Std. I wird dann wie folgt zusammengefaßt: Eine radikale Operation sollte durchgeführt werden (46, 87, 121, 128). Bei Std. Ia ist die Nachbehandlung meist nicht erforderlich, wenn der Tumor in toto - ohne Zystenruptur und ohne Durchbruch an der Oberfläche bei negativem Befund der peritonealen Spülflüssigkeit- entfernt werden konnte (27, 38, 121). Bei sehr großem Tumor oder Zystenruptur oder Tumordurchbruch an der Oberfläche, Tumor mit hohem Malignitätsgrad, positivem Befund der

peritonealen Zytologie in Std. Ia, bei Std. Ib und Ic sind die Nachbehandlungen zu empfehlen. Die Therapie der Wahl ist die mit Radiokolloiden mit/ohne Chemotherapie (47, 121). Bei Tumoren mit hohem Malignitätsgrad sollte eine Kleinbeckenbestrahlung durchgeführt werden (128).

Stadium II: Eine radikale Operation soll ebenfalls angestrebt werden. Pfleiderer (1979) berichtete, daß es keinen wesentlichen Unterschied in der 5-Jahres-Überlebensrate zwischen der doppelseitigen Adnexextirpation und der Tumorteilresektion gibt; dagegen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Radikaloperation (54 %) viel höher als bei der beidseitigen Adnexotomie oder Tumorteilresektion (26 %) (121). Zum ähnlichen Ergebnis kamen auch viele andere Autoren (4, 38, 39, 55, 115, 147, 160).
Im Allgemeinen ist die postoperative Behandlung in Std. II notwendig, weil eine Tumorzellausschwemmung intraoperativ mit hoher Wahrscheinlichkeit erfolgte. Nach Meinung von Sack (1977) haben 30 % von Patientinnen in Std. Ib und IIa bereits eine extrapelvine Tumorausdehnung, die operativ nicht erfaßt wird (128). Es stellt sich die Frage, welche Art der Strahlentherapie und in welchem Ausmaß, mit/ohne Chemotherapie, oder ob eine alleinige Chemotherapie eingesetzt werden soll. Die Angaben in der Literatur sind sehr kontrovers.
Der Wert der postoperativen Bestrahlung ist umstritten. Mit Hochvolttechnik ist der Nutzen der perkutanen Bestrahlung überwiegend anerkannt (2, 55, 84, 86, 114, 126). Die Meinungen über den Wert der Radiokolloidtherapie in Std. II sind ebenfalls uneinheitlich.
Reinhard et Evers (1974) fanden, daß eine zusätzliche Radiogoldtherapie im Vergleich zur alleinigen Anwendung ultraharter Strahlen die Überlebenschance nicht verbessert (126).

V. Fournier et al (1975) fanden jedoch das Gegenteil. Sie berichteten in einer Studie bei 47 Patientinnen in Std. II a + b folgende Ergebnisse:

	5-J.-Überlebensrate
Nur Operation	16 %
Operation + Telekobalt	0 %
Operation + Radiogold	25 %
Operation + Radiogold, danach Telekobalt	35 %

Dabei wurde das beste Ergebnis durch die Kombination von Operation, Radiogold und Telekobalt erreicht (50). Auch Fuks (1977) zeigte in seiner Zusammenstellung verschiedener Ergebnisse, daß die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate bei den Operierten Std. II mit Nachbestrahlung (32 %) höher liegt als bei alleiniger Operation (21 %) (55).
Pezner et al (1978) konnten in einem Kollektiv von 104 Pt. eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate -durch eine zusätzliche perkutane Bestrahlung nach einer postoperativen Radiokolloidtherapie- nur bei Std. IIb und III feststellen. Die zusätzliche Bestrahlung nach der Radiokolloidtherapie bei Std. I bis IIa brachte keinerlei Vorteil. Dabei traten die abdominalen Komplikationen häufiger auf (2,2 % bei alleiniger Radiokolloidbehandlung, 24 % bei zusätzlicher Bestrahlung) (115).
Die perkutane Bestrahlung wird im Allgemeinen überwiegend in Std. IIb durchgeführt. Die Meinungen über die Strahlendosis und das Ausmaß der Bestrahlung sind unterschiedlich. Im Allgemeinen wird eine homogene Bestrahlung des kleinen Beckens mit 5.000 - 6.000 R empfohlen; bei Aszites eine zusätzliche Applikation von Radiokolloiden (27, 50).
Kuipers (1976) konnte durch die Beckenbestrahlung mit Strahlendosis über 5.000 R unter Einbeziehung der lumbo-

aortalen Lymphknoten die 3-Jahres-Überlebensrate von 40 % bei einfacher Beckenbestrahlung auf 55 % erhöhen (86). Unter den diagnostizierten Std. II gab es nicht selten Fälle, bei denen der Oberbauch, vor allem an der Zwerchfellkuppel, nicht sorgfältig genug inspiziert wurde. Dabei wurde die dortige Tumorausbreitung übersehen. Das Gleiche gilt auch für die peritoneale Oberfläche und die paraaortalen Lymphknoten (37, 38, 112, 121). Es besteht dann die Gefahr, daß manche Pt. untertherapiert werden.
Wallner et al (1977) sind der Meinung, daß die Operation und die Strahlenbehandlung, die nur auf das Becken konzentriert ist, möglicherweise mit einer Mißerfolgsquote von über 60 % behaftet sein kann; der Mißerfolg ist auf die übersehene Tumorausbreitung im Oberbauch zurückzuführen (154).
Ladner et Prestel (1975), Sack (1977) empfahlen deshalb die Bestrahlung des gesamten Abdomens unter Einbeziehung der regionalen Lymphknoten (87, 128).
Die Rolle der Chemotherapie in der Behandlung von Std. II ist noch umstritten. Ihr Wert ist, wie bei der Strahlentherapie, in diesem Krankheitsstadium schwer zu beweisen, da die Überlebenschance der Pt. primär von der Radikalität der Operation abhängt (4, 55, 121). Die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie hängt meist von der Tumorausdehnung und dem Differenzierungsgrad ab (128).
Manche Autoren fanden die Chemotherapie in Std. IIa + b auch bei Aszites und bei Tumorteilresektion der Strahlentherapie überlegen (50, 121).

Die Angaben in der Literatur sind sehr unterschiedlich. In einem Kollektiv von 231 Pt. (Std. I bis III) berichteten Dembo et al (1979) folgende Ergebnisse bei den Radikaloperierten Std. Ib bis II :

	5-Jahres-Überlebensrate
Bestrahlung des kleinen Beckens plus Abdomens	82 %
Bestrahlung des kleinen Beckens und Chemotherapie (Chlorambucil)	52 %
Bestrahlung des kleinen Beckens	50 %

(39).

Smith et al (1975) fanden keinen Unterschied zwischen der postoperativen Strahlentherapie und Chemotherapie (Melphalan); die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei der Strahlentherapie um 50 %, bei Chemotherapie um 58 % (139). Dagegen konnten v.Fournier et al (1975) günstige Ergebnisse bei Std. II erreichen:

	3-Jahres-Überlebensrate
Operation + Radiogold	35 %
Operation + Telekobalt 5.000 rd	0 %
Operation + Radiogold, dann Telekobalt	47 %
Tumorresektion + Chemotherapie (Endoxan, bei Versagen Melphalan); alle hatten Aszites.	85 %
Nur Operation ohne Nachbehandlung	16 %

(50).

Auch Pfleiderer (1976) konnte die höchste 5-Jahres-Überlebensrate bei 129 Radikaloperierten Std. II durch die zusätzliche Chemotherapie erzielen. Er gelangte zu folgenden Ergebnissen :

	3 Jahre überlebt	5 Jahre überlebt
Operation mit konvent. Bestrahlung (2.000-3.000rd)	61 %	42 %
Operation + Telekobalt	78 %	50 %
Operation + Endoxan + konvent. Bestrahlung	72 %	67 %
Operation + Endoxan + Telekobalt	50 %	50 %
Operation + Endoxan	71 %	67 %

(120).

Eine endgültige Aussage, ob in Std. II die postoperative Strahlentherapie der Chemotherapie überlegen ist oder umgekehrt, kann bis heute nicht gemacht werden. Eine richtige Wahl der Behandlungskombination hängt deshalb viel mehr von einer präzisen Feststellung der Tumorausdehnung und deren Differenzierungsgrad ab. Das Vorgehen soll individuell und nicht schematisch sein.
In der UFK Würzburg wird bei Std. IIa im allgemeinen zunächst eine postoperative Radiogoldtherapie und anschließend Chemotherapie über 1 Jahr durchgeführt. Bei Std. IIb erfolgt postoperativ zunächst eine Bestrahlung des kleinen Beckens und anschließend Chemotherapie über 1 Jahr.
Std. III und IV: Hierbei ist die Indikation zur primären Operation uneinheitlich. Pfleiderer meinte, daß die primär operablen Fälle nur etwa 20 % der gesamten fortgeschrittenen Ovarialkarzinome ausmachen (121).

Trotzdem halten viele Autoren die primäre Operation bei den im ganzen Abdomen weitausgedehnten Karzinomen für illusorisch und begnügen sich nach einer Probelaparotomie zunächst mit Chemotherapie mit/ohne Bestrahlung; erst später werden die Tumoren in einer Secondlook-Operation entfernt (27, 46, 61, 94, 114, 128, 130, 143).

Spechter (1964) versuchte damals bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen nach einer Probelaparotomie zunächst mit einer Endoxantherapie, die hochdosiert und bis zur Gesamtsosis zwischen 3 - 6 gr. gegeben wurde. Dann folgten 5 - 6 Großfeldbestrahlungen von je 300 rd. Anschließend wurde Endoxan-Dauertherapie fortgeführt. Dabei überlebten 25 % der Pt. 3 Jahre. So lang überlebten nur 0,7 % der Pt., die primär operiert und nachbestrahlt (ohne Chemotherapie) wurden (143).

Sack (1977) empfahl präoperative Bestrahlung -gezielt auf die bei der Probelaparotomie mit Clips markierten größeren Tumorpakete- in Kombination mit Chemotherapie gleichzeitig und/oder anschließend In 50 % gelang es ihm, die Tumoren zur Verkleinerung zu bringen (128).

Pfleiderer (1971) hat hinsichtlich der Bedeutung der Chemotherapie gezeigt, daß von 26 Frauen in Std. III, die nach der Probelaparotomie ohne Chemotherapie bestrahlt wurden, nur 2 das erste Jahr überlebt haben. Dabei zeigte keine einzige von den 26 Frauen einen günstigen Befund, so daß eine Secondlook-Operation gerechtfertigt gewesen wäre. Dagegen hat sich die Beobachtung von 57 Frauen, die nach der Probelaparotomie mit der Kombination von Großfeldbestrahlung des Abdomens und Endoxan behandelt wurden, herausgestellt, daß sich die Lokalbefunde in 40 % besserten, wobei eine Secondlook-Operation bei einem Drittel davon vorgenommen werden konnte. Jedoch nur 14 % der 57 Frauen haben 2 Jahre überlebt (116).

Es stellt sich die Frage, inwieweit die Bestrahlung die große Tumormasse zur Verkleinerung bringen kann. Diesbezüglich meinen manche Autoren, daß die Ergebnisse der Strahlenwirkung noch unbefriedigend ist (89, 121, 122, 157). Bei Tumoren von einem Durchmesser größer als 3 cm ist die Wirkung der Strahlen in üblicher Dosis theoretisch fraglich (87, 123). Die intensive Bestrahlung des ganzen Abdomens verursacht häufig schwere Komplikationen, da die vom ausgedehnten Tumorbefall her schon sehr kachektischen Pt. kaum noch belastungsfähig sind. Außerdem werden die Toleranz und die Knochenmarkreserve für die spätere Chemotherapie dadurch stark herabgesetzt (118, 128, 131, 157). Nach neuerem Stand der klinischen Erfahrungen rückt die primäre Chemotherapie in der Behandlung der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome immer mehr in den Vordergrund (25, 60, 121, 122), d.h. je ausgedehnter der Tumorbefall ist, umso zurückhaltender sollte man mit der Indikation zur Bestrahlung sein (21). Angesichts des Risiko-Nutzen-Verhältnisses hat Pfleiderer später einfach auf die Bestrahlung des Oberbauchs verzichtet (118).
Oft hat es sich herausgestellt, daß die präoperative Behandlung nicht immer eine günstige Befundsänderung herbeiführen kann, wie man sie erwartet. Dennoch sollte eine sekundäre Operation nachgeholt werden, wenn der Zustand der Pt. es zuläßt, weil die Überlebenschance dadurch entscheidend verbessert werden kann (121).
Körner und Geier (1976) berichteten über 7 Pt. in Std. III, die mit Chemotherapie vorbehandelt, sekundär operiert und anschließend mit weiterer Chemotherapie behandelt wurden. Diese Frauen hatten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 38 Monaten, während die anderen 8 Frauen, die mit Chemotherapie mit/ohne Bestrahlung ohne Nachoperation behandelt wurden, eine durchschnittliche Überlebenszeit von 17 Monaten zeigten (82). Im Gegensatz zu dem Secondlook-Verfahren sind viele andere Autoren

der Meinung, daß es sinnvoller ist, die große Tumormasse primär zu entfernen, auch wenn eine komplette Entfernung nicht mehr möglich ist, weil dadurch die Wirksamkeit der Chemotherapie bzw. der Strahlentherapie steigen kann, was bei der ursprünglich großen Tumormasse nur mäßig oder gar nicht möglich war (14, 21, 26, 30, 50, 61, 84, 130, 160, 165, 166). Aus chemotherapeutischer Sicht müßte die zellhemmende Wirkung der Pharmaka bei einer Reduzierung der Tumormasse erheblich steigen, weil dadurch die G^{O}-Zellen in die Wachstumsfraktion übergehen (30, 68). Die Frage, ob man postoperativ die Strahlentherapie und Chemotherapie kombinierend, oder nur eine von den beiden, anwenden soll, bleibt offen. Die Angaben in der Literatur sind uneinheitlich.

Brandl (1970) berichtete über gute Ergebnisse der primären Operation mit darauffolgender Chemotherapie bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen. Dadurch konnte er in der Mehrzahl trotz schlechter Prognose über mehrere Monate Aszites verhindern und Beschwerdefreiheit erzielen (14).

Johnson et al (1972) untersuchten die Überlebenschance von 50 Pt. in Std. III und IV, bei denen eine primäre Operation durchgeführt wurde, jedoch noch Resttumoren zurückgeblieben waren. Sie wurden dann in 2 Gruppen geteilt. Eine Gruppe wurde nur bestrahlt; die andere bestrahlt und anschließend mit Endoxan behandelt. Die Überlebenszeit beider Gruppen war niedrig und zeigte keinen wesentlichen Unterschied (74).

Welander et al (1978) untersuchten 2 Gruppen von Pt. in Std. III und kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

Ihre erste Gruppe bestand aus 157 Frauen, bei denen die Tumoren primär weitgehend entfernt wurden. Postoperativ wurde bei diesen Frauen eine abdominale Großfeldbestrahlung mit 3.000 rd in 18 Fraktionen über 4 Wochen verteilt durchgeführt. Dann wurden sie in 2 Untergruppen geteilt, wobei eine Untergruppe Thio-TEPA, die andere eine Bestrahlung von 2.000 rd zusätzlich erhielt. Die zweite

Gruppe bestand aus 145 Frauen, die primär eine abdomale Großfeldbestrahlung von 3.000 rd in der gleichen Weise wie die erste Gruppe erhielten. Danach wurden sie im Secondlook-Verfahren operiert. Postoperativ hat man sie wiederum in 2 Untergruppen geteilt, die wie in der ersten Gruppe entweder Bestrahlung von 2.000 rd oder mit Thio-TEPA behandelt wurden.
Zwischen den beiden Gruppen zeigte die erste (primär operiert) viel längere Überlebenszeit. Ein wesentlicher Unterschied in den Ergebnissen zwischen der postoperativen Bestrahlung und der Chemotherapie war dabei nicht zu erkennen (160).
Hreshchyshyn (1973) wies darauf hin, daß eine primär weitgehende Tumorentfernung die Überlebenschance erhöht. Er fand, daß durch die Kombination von postoperativer Bestrahlung und Chemotherapie bessere Ergebnisse erzielt werden konnte als durch eine von den beiden (71).
Miller et al (1975) erlangten das beste Resultat bei Std. III durch alleinige Bestrahlung nach der Operation. Alle ihrer Pt. hatten entweder palphierbare Resttumoren oder Aszites. Die durchschnittliche Überlebenszeit bei der postoperativen Chemotherapie (Chlorambucil) betrug 34,4 Wochen, bei Chemotherapie plus Bestrahlung (Großfeld von 3.500 rd) 55,5 Wochen, bei alleiniger Bestrahlung 236,8 Wochen (103).
Die frühere Untersuchung von Griffith et al (1972) zeigte aber das Gegenteil. Sie durchschnittliche Überlebenszeit von 13 Pt., die postoperativ mit Chemotherapie und Strahlentherapie behandelt wurden, betrug 64 Monate; mit Bestrahlung ohne Chemotherapie nur 26 Monate (61).
V. Fournier et al (1975) empfahlen im Bezug auf ihre Untersuchungsergebnisse die Chemotherapie als Therapie erster Wahl nach der Operation bei ausgedehnten Ovarialkarzinomen. Ihr Beobachtungsgut bestand aus 133 Frauen in Std. III und 57 in Std. IV. Die Ergebnisse werden in Tabelle II veranschaulicht.

Tabelle II: Überlebenszeit der Std. III - IV bei verschiedenen Behandlungskombinationen

Postop. Bestrahlg.	3 Jahre überleb.	Postop. Chemotherapie	3 Jahre überleb.
Std. III (196 Pt.)		Std. III (27 Pt.)	52 %
1) Radiogold 190-300 mCi	0 %		
2) Telekobalt 5000+3000 rd	12,5 %		
3) Radiogold + Telekobalt	25 %		
4) keine Bestrahlung	7 %		
Std. IV (52 Pt.)		Std. IV (5 Pt.)	20 %
teils nur Probeexcision, teils Tumorresektion, dann Radiotherapie	0 %		

Literatur (50).

Smith und Rutledge (1975) haben die Überlebenschance von 19 bestrahlten Frauen (Moving-Strip) und 21 mit Chemotherapie (Melphalan) behandelten Frauen in Std. III verglichen. Alle wurden primär radikaloperiert. Die 5-Jahres Überlebensrate betrug 53 % bei Chemotherapie, 40 % bei Bestrahlung (137).

Smith, Delgado und Rutledge (1976) fanden bei 89 Fällen, in Std. III und IV, daß die postoperative Chemotherapie bessere Ergebnisse als die postoperative Strahlentherapie erbrachte (141).
Pfleiderer (1979) konnte zeigen, daß die Überlebenschance in Std. III und IV durch eine lang dauernde Chemotherapie erheblich verlängert werden kann, vor allem bei den primär operierten Fällen (121).
In der UFK Würzburg wird bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen nach folgender Richtlinie behandelt:
In günstigen Fällen wird primär operiert; danach eine aggressive Chemotherapie. Im Sonderfall, nämlich bei Solitärknoten im Netz wird eine gezielte Bestrahlung der Solitärknoten oder "en bloc" Nachbestrahlung durchgeführt, anschließend Chemotherapie. Bei inoperablen Fällen werden eine Probelaparotomie zur histologischen Absicherung grundsätzlich angestrebt, dabei sollte soviel wie möglich Tumormassen entfernt werden (Tumorverkleinerung). Anschließend nach Wundheilung aggressive Chemotherapie.
Wenn Remission und die Operabilität des Karzinoms gegeben sind, wird eine Secondlook-Operation vorgenommen. Anschließend sollte die aggressive Chemotherapie mindestens über 2 Jahre fortgesetzt werden.

II. 5. Die Chemotherapie des Ovarialkarzinoms.

Die Ovarialkarzinome gehören zu den Tumoren mit relativ hoher Chemosensibilität (21, 27, 85, 165). Bisher wurden zahlreiche Substanzen experimentell getestet und klinisch eingesetzt. Die Erfolge sind von Klinik zu Klinik sehr unterschiedlich.

Im Allgemeinen hat die Chemotherapie einen palliativen Charakter. Prinzipiell steht die operative Behandlung im Vordergrund, während die Chemotherapie vorwiegend für die primär inoperablen Tumoren vorgesehen ist (85, 89, 94, 128, 131). In diesem Zusammenhang wird die Chemotherapie deshalb selten allein, sondern mit entweder Operation oder Strahlenbehandlung, oder mit den beiden kombiniert angewendet.

Seit fast zwanzig Jahren hat die Chemotherapie in der Behandlung von inoperablen Ovarialkarzinomen in zunehmendem Maße Beachtung gefunden. Die klinische Erfahrung hat uns gelehrt, daß bei ca. 75 % aller Pt. mit Ovarialkarzinomen die Chemotherapie zu irgendeinem Zeitpunkt eingesetzt wird (21).

Die Chemotherapie ist indiziert bei:

a) inoperablen Fällen, mit/ohne Bestrahlung
b) Rezidiven nach Bestrahlung und Operation
c) manchen Fällen, perioperativ, mit einem prophylaktischen Ziel (noch sehr umstritten) (36, 89, 121).

Die Berichte über das Behandlungsergebnis sind sehr zahlreich und unterschiedlich. Hier werden sie in einem gewissen Umfang zusammengestellt.

II. 5.1. Die Monochemotherapie. Am häufigsten bei Ovarialkarzinomen angewendet sind die alkylierenden Substanzen; sie zeigen ziemlich hohe Ansprechraten im Vergleich zu den Substanzen anderer Stoffklassen (21, 24, 26, 28, 30, 45, 108, 121, 137, 198). Untereinander -im Bezug auf die statistisch erfaßte Ansprechrate- zeichnet sich keine der Alkylantien durch Überlegenheit aus (149, 163, 164). Die bekannten und viel angewendeten Präparate sind:

-Stickstofflost: Mustargen
-Phenylost, Chlorambucil: Leukeran
-Phenyalaninlost : Melphalan
-Cyclophosphamid : Endoxan
-alkylierendes Antibiotikum: Mitomycin
-Äthyliniminderivate: Thio-TEPA und Trenimon
(26, 131, 149).

Das Cyclophosphamid hat den Vorzug in seiner guten Steuerbarkeit (57). Thio-TEPA, Mustargen und Trenimon werden meist in Fällen eingesetzt, bei denen ein rascher Wirkungseintritt erwünscht wird, während Chlorambucil für die Dauertherapie besser geeignet ist, da es keine Zystitis und nur in geringerem Maße Alopezie verursacht (21, 30).
Die Substanzen anderer Gruppen, die sich auch bei Ovarialkarzinomen bewährt haben:

-Antimetaboliten: 5-Fluoruracil, Methotrexat
-Antibiotika: Daunorubicin, Adriamycin, Rufochromomycin
-Pflanzenalkaloide: Vinblastin, Vincristin, Proresid, VM-26
-Sonstiges: Hexamethylmelamine und Platinderivate
(4, 12, 21, 26, 28, 40, 89, 131, 146, 155, 165, 166).

In Tabelle III werden die Ansprechraten von verschiedenen Präparaten bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen zusammengestellt.

Tabelle III: Ansprechrate verschiedener Monochemotherapien

Präparate	Fälle	Ansprech-rate		Literatur	
a) Alkylantien					
1. Mustargen	42	29	%	Tobias u. Griffiths	(149)
2. Cyclophosphamid	335	43	%	Tobias u. Griffiths	(149)
	261	60	%	Pfleiderer jr.	(121)
	262	44	%	Livingston u.Carter	(91)
	126	42	%	Beck u. Boyes	(10)
	104	36,5	%	Decker et al	(33)
Stoßtherapie	36	61	%	Buckner et al	(23)
3. Chlorambucil	422	52,5	%	Livingston u.Carter	(91)
	388	51	%	Tobias u. Griffiths	(149)
	280	50	%	Masterson et al	(99)
	85	65	%	Lebhertz	(88)
	62	61,5	%	Wiltshaw et al	(161)
	51	51	%	Miller et al	(102,103)
4. Melphalan	541	47	%	Tobias u. Griffiths	(149)
	494	47,2	%	Smith u.Rutledge	(138)
	367	47	%	Livingston u.Carter	(91)
	40	31,3	%	Frick et al	(53)
	37	54	%	Young et al	(165)
	19	26	%	De Palo et al	(40)
5. Thio-TEPA	547	31	%	Bagley et al	(4)
	337	48	%	Tobias u. Griffiths	(149)
	144	64	%	Wallach et al	(153)
	130	17	%	Randall et al	(125)
	105	60	%	Blicknick et al	(11)
	41	22	%	Smith u.Rutledge	(137)
6. Nitrosourea	26	12	%	Godfrey et al	(59)
	57	6	%	Omura et al	(111)

Tabelle III: (Fortsetzung)

Präparate	Fälle	Ansprechrate		Literatur	
b) Antimetaboliten					
7. Fluoruracil	141	26,5	%	Bagley et al	(4)
	92	20	%	Tobias u. Griffiths	(149)
	21	19	%	Ansfield et al	(1)
	21	28	%	Malkasian et al	(98a)
	21	33	%	Jacobs et al	(72)
8. Methotrexat	20	30	%	Tobias u. Griffiths	(149)
	16	25	%	Sullivan et al	(146)
c) Antibiotika					
9. Adriamycin	65	25	%	De Palo et al	(40)
	48	38	%	De Vita et al	(42)
	43	35	%	Tobias u. Griffiths	(149)
	19	11	%	O'Bryan et al	(110)
	18	28	%	Young et al	(163)
	4	25	%	Barlow	(7)
d) Vinca-Alkaloide					
10.Vinblastin	20	15	%	Livingston u.Carter	(91)
	10	20	%	Tobias u. Griffiths	(149)
	8	0	%	Smith u.Rutledge	(137)
11.Vincristin	22	0	%	Tobias u. Griffiths	(149)
	17	0	%	Young et al	(163)
e) Sonstige					
12.Platinderivat	34	24	%	Whitshaw et al	(162)
(cis-Diaminodichloro-Platin II)	20	25	%	Tobias u. Griffiths	(149)
13.Hexamethylmelamine	53	42	%	Tobias u. Griffiths	(149)
	32	38	%	Blum et al	(12)
	22	46	%	Smith u.Rutledge	(140)

II. 5.2. Die Polychemotherapie. Um die zytostatische Wirkung zu steigern, wurden mehrere Zytostatika kombiniert verabreicht. Im Allgemeinen werden Zytostatika, deren Angriffsziele in dem Zellstoffwechsel verschieden sind, und deren Nebenwirkungen sich so wenig wie möglich überschneiden, zusammengestellt. Die Art der Verabreichung ist unterschiedlich. Bei einem Kombinationsschema werden die Zytostatika teils oral, teils intravenös verabreicht, bei einem anderen nur intravenös. Je nach Kombinationsschema werden die Zytostatika entweder simultan hintereinander oder mit einem bestimmten Zeitintervall zwischen den Gaben einzelner Zytostatika in bestimmter Reihenfolge gegeben. Es ist notwendig, eine therapiefreie Pause einzuschieben, wenn eine komplette Kombination gegeben wurde, damit das Knochenmark sich zwischenzeitlich erholen kann. Der Arbeitskreis Limburg-Maas-Osswald-Pfleiderer-Töttössy und Tranekjar hat folgende Kombinationsvorschläge erstellt:

a) VM 26 + Endoxan
b) Proresid + Endoxan
c) Velbe + Endoxan
d) Endoxan + Fluoruracil
e) Velbe + Endoxan + Methotrexat
f) Endoxan + Fluoruracil + Methotrexat,

dabei sollte ein Zeitintervall von 48 Stunden zwischen den Gaben der verschiedenen Medikamente eingeschaltet werden (89).

Es gibt noch zahlreiche Kombinationsmöglichkeiten, die bisher veröffentlicht wurden. Die Ergebnisse waren sehr unterschiedlich, auch bei einer gleichen Kombination, so daß es noch nicht möglich ist zu sagen, welche Kombination am sinnvollsten ist. Die Tabelle IV zeigt verschiedene Kombinationsvorschläge mit ihren Ansprechraten.

Tabelle IV: Ansprechrate verschiedener Polychemotherapien

Kombination	Fälle	Ansprech-rate	Literaturen	
A) Zweier-Kombination				
*				
1) Adriamycin +				
Cyclophosphamid	18	50 %	Parker et al	(113)
	32	61 %	Lloyd et al	(92)
	9	50 %	Pickel u.Lahousen	(122)
	11	73 %	Turbow et al	(150)
**				
2) Adriamycin +				
cis-Diamino-				
Dichloro-PlatinII	18	33 %	Cavalli et al	(28)
	30	80 %	Bruckner et al	(19)
3) Adriamycin +				
Bleomycin	8	25 %	Barlow et al	(7)
4) Cyclophosphamid +				
Fluoruracil	18	61 %	Schweizer AG f.klin. Krebsforschung	(135)
	36	12 %	Pfleiderer	(121)
***				
5) Cyclophosphamid +				
Methotrexat	18	43 %	Barlow u.Piver	(8)
6) Hexamethylmelamin+				
Fluoruracil	14	36 %	Kardinal u.Luce	(77)
7) Methotrexat +				
Vincristin	5	40 %	Louis	(93)
****				
8) Methotrexat +				
Thio-TEPA	96	60 %	Greenspan	(60)

Tabelle IV: (Fortsetzung)

Kombination	Fälle	Ansprech-rate		Literaturen	
B) Dreier-Kombination					
1) Actinomycin D + Cyclophosphamid + Fluoruracil	47	45	%	Smith et al	(138)
2) Cyclophosphamid + Fluoruracil + Methotrexat	25	32	%	Eastern Co-Op.-Oncology Group	(16)
3) Cyclophosphamid + Vinblastin + Trenimon	26	80	%	Brandl, K.	(14)
C) Vierer-Kombination					
1) Methotrexat + Fluoruracil + Cyclophosphamid + Hexamethylmelamin	40	75	%	Young et al	(164)
2) Methotrexat + Fluoruracil + Cyclophosphamid + Vincristin	4	0	%	Hanham	(65)
3) Vincristin + Actinomycin D + Methotrexat + Cyclophosphamid	25	56	%	Kessinger et al	(80)

Anmerkungen: Bei *, ** wurde eine synergistische Wirkung im Tiermodell nachgewiesen (32, 43).
Bei *** wurde Citrovorumfaktor als Antidot beigegeben.
**** war sehr toxisch. In der Serie hat es 3 Todesfälle gegeben.

II. 5.3. Die gezielte Chemotherapie.

Die vorher erwähnte Kombinationsbehandlung ist mehr oder weniger noch empirisch und relativ ungezielt. In letzter Zeit wurde versucht, die Chemotherapie gezielter zu gestalten, und zwar entweder durch die Teilsynchronisationsbehandlung oder durch die prätherapeutische Austestung der Tumorzellensensibilität gegen Zytostatika.

II. 5.3.1. Teilsynchronisationsbehandlung.

Rajewsky et al (1971) konnten die DNS-Synthese der Rattentumorzellen durch Hydroxyharnstoff blockieren, was zur Arretierung der Zellen im G^1-S-Übergangsbereich führte. Nach Absetzen des Hydroxyharnstoffes konnten dann gezielt in den entsprechenden Phasen die korrespondierenden phasenspezifischen Zytostatika oder Bestrahlung eingesetzt werden (124).

Bei Menschen wurde danach versucht, eine gezielte Chemotherapie durch die Teilsynchronisationsmethode zu erreichen. Klein et al (1972) haben dieses Verfahren angewandt, indem sie den Pt. zunächst zweimal Vincristin verabreichten, um anschließend mit dem zeitlich abgestimmten Endoxan-Stoß zu beginnen (81). Ganzer et al (1972) haben die Methode auch erprobt, jedoch zunächst mit Fluoruracil, um die Synchronisation zu induzieren. Nach einer Zeitberechnung erfolgte dann die Bestrahlung (56). Bei Ovarialkarzinomen hatten Frank et al (1975) ein Therapieschema entwickelt. Dabei wird eine Teilsynchronisation durch eine Standardbehandlung eingeleitet. Sie besteht aus 6 maliger Wiederholung eines einwöchigen Behandlungszyklus, der wie folgt durchgeführt wird:

1. Tag:	Vincristin	0,025	mg/kg
2.bis			
5. Tag:	Fluoruracil	10,0	mg/kg
6. Tag:	Endoxan	15,0	mg/kg
7. Tag:	keine Therapie.		

Bei Remission oder Wachstumsstillstand wird eine Pause von 6 Wochen eingelegt. Dann 2-3malige Wiederholungen des jeweils 3 Wochen dauernden Behandlungszyklus mit 6-wöchigen Pausen dazwischen. Der Behandlungszyklus wird wie folgt vorgenommen:

1. bis 5. Tag:	Fluoruracil	10,0 mg/kg
6. Tag:	Endoxan	15,0 mg/kg
7. Tag:	keine Therapie	

Bei günstigem Ergebnis wird die Therapie auf die ambulante Therapie umgestellt, wobei Trofosfamid 100 mg täglich und Methotrexat 30 mg einmal wöchentlich verabreicht wird. Diese Therapie wird fortgeführt bis zur Secondlook-Operation. Bei Versagen der Standardbehandlung erfolgt 4-malige Wiederholung des jeweils 4 Wochen dauernden Behandlungszyklus mit 6-wöchigen Pausen dazwischen. Die Behandlung besteht aus:

1. Tag:	Vincristin	0,025 mg/kg
2. bis 4. Tag:	Dactinomycin	250 gamma/Pt.
5. Tag:	Adriblastin	0,60 mg/kg
6. bis 7. Tag:	keine Therapie	

Danach wird die Therapie beim Erfolg auf die angegebene Ambulant-Therapie umgestellt.
Das Ergebnis: Remission 52,2 % (darunter 5 Secondlook-Operationen), Wachstumsstillstand 17,4 % und Nichtansprechen 30,4 %
bei insgesamt 23 Pt. (51).
Die Schwierigkeit der Synchronisationsbehandlung liegt meist in der Genauigkeit der Generationszeit-Bestimmung. Sie schwankt sehr; selbst bei Tumoren gleicher Histologie (87, 118).

II. 5.3.2. Die gezielte Chemotherapie mittels prätherapeutischer Austestung der Tumorsensibilität gegen Zytostatika in vitro.

Die Vielfältigkeit in der biologischen Verhaltensweise des Ovarialkarzinoms stellt ein Rätsel in der Chemotherapie dar. Oft ist es bemerkenswert, daß ein Zytostatikum bei einer Pt. eine sehr gute Wirkung zeigt, bei einer anderen Pt. -mit Tumor gleicher Herkunft- jedoch nicht. Seit 1964 wurde eine -wie in der Bakteriologie meist praktiziert- "in vitro"-Testmethode zur Bestimmung der Zellsensibilität gegen verschiedene Zytostatika von Limburg und Krahe vorgeschlagen (89, 90). Limburg hat diesen Resistenztest routinemäßig eingeführt. Eine Gewebeprobe wird bei der Operation entnommen. Das Gewebe wird dann in dem Gewebezuchtlabor nach dem Verfahren von Dulbecco und Vogt mit Trypsin behandelt. Dadurch wird der Gewebeverband aufgelöst. Die gewonnenen Tumorzellen werden in einer Nährlösung aufgeschwemmt und in mehrere Teströhrchen verteilt. Nach Anwachsen der Tumorzellen in den Teströhrchen werden Zytostatika zugegeben. Dann wird das Testergebnis nach einer bestimmten Zeit mittels Umkehrmikroskop abgelesen. Bei entsprechenden Ergebnissen wird die Wahl der optimalen Zytostatika getroffen. Beim Vergleich einer Gruppe von 25 mit selektiver Chemotherapie behandelten Pt. und einer anderen Gruppe von 15 mit konventioneller Chemotherapie behandelten Pt. hat sich folgendes ergeben: Mit Pt. ohne Chemotherapie als Bezugspunkt ist die mittlere Überlebenszeit durch die konventionelle Chemotherapie von 3 Monate auf ca. 10 Monate, und durch die selektive Chemotherapie auf ca. 17 Monate gestiegen. Alle Pt. waren in Std. III und IV (89, 90).

Den Testbericht über die primäre Resistenz und Empfindlichkeit von Ovarialkarzinomen unterschiedlicher Histologie und Ausbreitungsgrade gegen einige Zytostatika zeigt die Tabelle V:

Tabelle V: Ergebnisse des Empfindlichkeitstests in vitro nach Limburg

Zytostatikum	Resistent	Sensibel	Tests insgesamt
Velbe (E.Lilly)	13 (15 %)	72 (85 %)	85
Proresid (Sandoz)	16 (20 %)	70 (80 %)	86
VM 26 (Sandoz)	13 (20 %)	40 (80 %)	53
Endoxan (Asta)	56 (64 %)	29 (36 %)	85
Thio-TEPA (Lederle)	70 (86 %)	11 (14 %)	81
Methotrexat (Lederle)	69 (88 %)	8 (12 %)	77
Trenimon (Bayer)	55 (64 %)	30 (36 %)	86
Progesteron (Schering)	27 (84 %)	5 (16 %)	32
Norgestrel (Schering)	20 (70 %)	7 (30 %)	27

Literatur: (89).

Die Chemosensibilitäts-Testung ist ein gutes Hilfsmittel zur richtigen Wahl der Zytostatika in der Behandlung von ausgedehnten Ovarialkarzinomen. Die Methode hat aber den Nachteil, daß sie nur die Tumorzellen berücksichtigt, während die Wechselbeziehung zwischen Tumorzellen und Bindegewebe und damit dem gesamten Organismus unbeachtet bleibt (103). Pfleiderer et al (1973) haben mit Hilfe der histoplanimetrischen Messungen an enzymhistochemischen Präparaten von 162 Ovarialkarzinomen gezeigt, daß der Tumorepithelanteil in Beziehung zur Prognose steht. Der Epithelanteil steht beim ausgedehnten Ovarialkarzinom in Beziehung zur Überlebensrate. Unter 110 Pt. in Std. III und IV war die Prognose bei derjenigen, die 40-50 % Epithelanteil aufwies, am günstigsten, während die Karzinome mit geringerem Epithelanteil wesentlich ungünstiger

waren (117).

II. 5.3.3. Eine andere Methode zur Beurteilung der Wirkung von Zytostatika ist die Bestimmung der Einbaurate der Nukleotidpräkusoren. Im Bezug auf die Arbeit von Teufel et al (1977), daß die Karzinome mit hoher Einbaurate besser auf die Chemotherapie ansprechen, wies Pfleiderer (1979) darauf hin, daß der Prozentsatz der Remission in enger Beziehung mit der Einbauhemmung unter Zytostatika steht, d.h. wenn der Einbau unter Zytostatikazusatz in vitro sehr stark zurückgeht, dann zeigt der klinische Verlauf einen hohen Prozentsatz von Remission. Blieb die Einbauhemmung aus, so wurde keine Remission beobachtet. (148).

II. 5.4. Die intracavitäre Chemotherapie beim Ovarialkarzinom.

Eine der häufig vorkommenden und schwer beherrschbaren Komplikationen beim Ovarialkarzinom ist die Ergußbildung in den Körperhöhlen. Selbst eine mechanische Entleerung des Aszites schafft nur für kurze Zeit eine Erleichterung. Bald sammelt sich der Erguß wieder an. Dabei gehen die wertvollen Eiweißstoffe und Elektrolyte verloren. Die intracavitäre Chemotherapie hat den Zweck, die Ergußbildung einzudämmen. Bisher wurden verschiedene Zytostatika dafür eingesetzt. Die Erfolge waren gut, jedoch meist nur vorübergehend. Meist werden die alkylierenden Substanzen angewendet (178, 120, 56). Tabelle VI zeigt die Erfolgsrate der intracavitären Applikation von Zytostatika zur Eindämmung von Aszites:

Tabelle VI: Erfolgsrate der intracavitären Chemotherapie

Zytostatika	Erfolg bei Aszites	Fälle	Literaturen
1) Mustargen	83 %	36	Engeler (46)
	62 %	40	Bonté et al (13)
	46 %	43	Weisberger et al (158)
2) Thio-TEPA	64 %	33	Bateman u. Moulton (9)
3) Fluoruracil	58 %	55	Suhrland u. Weisberger (145)
4) L-Sarcolysin	67 %	144	Burns et al (5)

In der Behandlung von tumorbedingten Ergüssen stellt die Applikation von Radioisotopen (Gold und Phosphor) gegenüber der Chemotherapie eine Alternative dar. Die durchschnittliche Erfolgsquote (59 % Engeler, 47 % nach Rotte und Feldmann) liegt unter der der Chemotherapie (46, 83, 127, 137). Manche Autoren empfehlen Radiogold erst wenn die Chemotherapie zur Eindämmung von Aszites keinen Erfolg mehr bringt (27, 46). Die intracavitäre Wirksamkeit von Endoxan ist theoretisch zu bezweifeln, da diese Substanz erst in eine aktive Form enzymatisch umgewandelt werden muß (57, 131).

II. 5.5. Andere unterstützende Maßnahmen im Bereich der Chemotherapie.

Einige Autoren haben in vergangener Zeit eine zusätzliche Hormontherapie empfohlen. Theoretisch ist die Wirkung von Gestagenen, besonders bei endometrioidem Karzinom denkbar (27). Seit längerer Zeit wurde versucht, bei den meisten Ovarialkarzinomen mit hochdosierten Gestagenen zusätzlich zu behandeln (15, 27, 46, 70, 75).
Jolles (1962), Varga und Henriksen (1964) berichteten über 25 % ojektivierbarer Remission bei 16 Pt., die mit Dilalutin bzw. Primolut-Depot (17-alpha-hydroxyprogesterone-17-n-caprioate) behandelt wurden (75, 152).
Kaufmann (1966) stellte eine objektive Remission von 9 % bei 11 Pt. unter 17-alpha-hydroxy-6-alpha-methyl-progesteronacetate fest (78).
Brigg et al (1967) berichteten über 29 % Remission unter Progesteron bei 80 Pt. (15).
Ward (1972) fand 65 % Remission bei 23 Pt. unter 17-alpha-hydroxy-19-norprogesteron-17-n-caproate und empfahl, daß man nicht nur bei endometrioiden Karzinomen, sondern auch bei allen ausgedehnten bzw. Rezidiven eine hochdosierte Gestagenbehandlung zusätzlich zu anderen Maßnahmen durchführen sollte (156).
Malkasian et al (1973) berichteten über 22 % Remission bei 9 Pt. unter 6-dehydro-17-alpha-dimethylprogesterone (NSC-123018) (98 b).
Hinderer et al (1975) berichteten über die 3-Jahres-Überlebensrate von 100 % bei Std. I, 85 % bei Std. II, 52 % bei Std. III und 20 % bei Std. IV in einer Gruppe von 54 Pt., die mit Cyclophosphamid + Gestagen + Prednisolon behandelt worden sind (70).
Ob die Gestagene eine zytostatische Wirkung beim Ovarialkarzinom ausüben, ist noch umstritten. Manche Arbeitsgruppe hat keinen Vorteil dieser Therapie gefunden (46, 118).

Engeler (1971) hat 16 Ovarialkarzinome (Rezidive und Std. III-IV), bei denen die konventionellen Therapiemethoden, nämlich die Operation, die Bestrahlung und die Chemotherapie, nicht mehr angewendet werden konnten bzw. keinen Erfolg mehr zeigten, mit Depostat 300-600 mg pro Woche behandelt. Die Untersuchung von Obduktionsmaterial hat in keinem einzigen Fall eine histologische Veränderung gezeigt (46).
Pfleiderer (1973) fand bei seiner Untersuchung, daß bei etwa 80 % der Pt. in Std. III mit einem Rezidiv gerechnet werden muß. Bei den von ihm untersuchten 81 Pt. bekamen 24 ca. 2 - 36 Monate vor dem Auftreten eines Rezidivs entweder 250 mg Proluton oder 200 mg Depostat pro Woche zusätzlich zu der regelmäßig durchgeführten Endoxan-Therapie. Das Ergebnis war enttäuschend. Die Rezidivquote bei den Pt. mit Gestagenzusatzbehandlung lag höher (88 %) als bei den Fällen ohne Gestagen (74 %). Außerdem stellte er fest, daß unter der Endoxan-Therapie mit Gestagen als Zusatzbehandlung das Risiko von Blasenschädigung durch sehr häufig aufgetretene Zystitis (60 %) erhöht wurde, und hat deshalb die Kombination wieder verlassen (116,118).
Die in vitro Sensibilität-Austestung nach Limburg ergab bei Progesteron (Schering) von insgesamt 32 Tests 84 % resistent und nur 16 % sensibel, bei Norgestrel (Schering) von insgesamt 27 Tests 70 % sensibel und 30 % resistent (siehe Tabelle V). Eine endgültige Aussage über den Wert der Gestagentherapie ist noch nicht möglich, weil bisher nur Einzelbeobachtungen in kleiner Serie berichtet worden sind.

Außer Gestagenen kommen Androgene, Anabolika und Cortison in Betracht (27). Eine zytostatische Wirkung ist bei ihnen kaum zu erwarten; es wurde jedoch oft eine deutliche subjektive Besserung beobachtet (79). Der zytostatische Effekt von Corticosteroiden geschieht durch die Hemmung der Transportmechanismen von Glukose- und Pyrimidin- bzw. Purinnukleosiden durch die Zellmembran, die Hemmung von DNS- bzw. Proteinsynthese; diese Wirkung ist jedoch erst in sehr hohen, unphysiologischen Dosen möglich (45). Der Sinn des Einsatzes von Corticosteroiden besteht in der Milderung der Nebenwirkungen von Zytostatika.

In Anbetracht der Nebenwirkungen von Zytostatika werden noch einige Hilfsmaßnahmen kurz erwähnt.

Die klinische Anwendung von Zytostatika ist sehr begrenzt, weil durch die Behandlung auch die gesunden Zellen getroffen werden. Fast alle Zytostatika haben den Nachteil, daß der Abstand zwischen dem therapeutischen Effekt und der Toxizität relativ klein ist. Das Risiko der schweren Intoxikation ist sehr groß. Der Zustand und das Alter der Pt. -die bei klin. Ovarialkarzinomen meist sehr ungünstig sind- können die toxische Gefahr noch erhöhen. Am häufigsten und wichtigsten ist die Schädigung des blutbildenden Systems. Möhlen und Beller (1979) haben bei drei Kollektiven -der größte 80 und der kleinste 45 Pt.- beobachtet, daß bei 2 - 4 % der behandelten Pt. in der Zeit vom 6. - 14. Tag nach der Applikation eine schwerwiegende Notfallsituation eintrat; es kam zu einem massiven Leukozyten- (unter 800/mm^3) und Thrombozytensturz (unter 50.000/mm^3) (104).

In solchen Situationen sind die Blutungsgefahr und die Infektionsgefahr sehr hoch, manchmal sogar lebensbedrohlich. Eine Transfusion von Frischblut bzw. Thrombozytenkonzentrat, eine Verabreichung von Gamma-Globulin,

Antibiotikaabschirmung und Infektionsschutzmaßnahmen sind jeweils erforderlich. Zur Vorbeugung der zu starken Schädigung des blutbildenden Systems wurde -außer den bekannten regelmäßigen Überwachungsmaßnahmen- nach neuester Literatur die Verabreichung von Lithiumkarbonat empfohlen.

Lyman et al (1980) haben 20 Pt. mit Lithiumkarbonat zusätzlich zu der geplanten Therapie (Bestrahlung und Chemotherapie mit Endoxan + Desoxyrubicin + Vincristin) behandelt, und diese mit einer Kontrollgruppe von 25 Pt. unter der gleichen Behandlung ohne Lithiumkarbonat verglichen. Die Kontrollgruppe zeigte viel länger dauernde Leukozytopenie, längere febrile Zustände, häufigere und schwere Infektionen (5 Todesfälle an Infektion bei der Kontrollgruppe, keine bei den mit Lithiumkarbonat behandelten Pt.) (95).

Eine andere Todesursache bei Chemotherapie ist die Lungenembolie. Pfleiderer (1979) empfahl eine zusätzliche Antikoagulantien-Therapie mit Heparin und anschließendem Marcumar während der Induktionsphase (221).

III. Krankengut und Methode.

Als Beobachtungsgut dienen die Krankenunterlagen der Ovarialkarzinompatientinnen in dem Zeitraum zwischen 1957 und 1975 aus dem Archiv der Universitäts-Frauenklinik Würzburg.

Daraus werden solche Fälle ausgewählt, die entweder mit Endoxan oder mit der Kombination: Velbe + Thio-TEBA + Rufochromomycin + Ondena behandelt wurden.

Unter den Pt., die in dem genannten Zeitraum wegen Ovarialkarzinoms stationär aufgenommen wurden, waren 173, die zu irgendeinem Zeitpunkt ihres Krankheitsverlaufs, nämlich

- -präoperativ, mit /ohne Bestrahlung zwecks Secondlook-Operation, oder
- -postoperativ mit/ohne Bestrahlung, oder
- -primär palliativ (ohne Operation) mit/ohne Bestrahlung,

mit einer der beiden angegebenen Chemotherapiearten behandelt wurden.

Dieses Kollektiv von 173 Pt. besteht aus 92 Pt., die mit Endoxan-Monotherapie und 81 Pt., die mit der Polychemotherapie behandelt worden sind. Anhand der klinischen Unterlagen, der Dokumentationen bei den Ambulanzkontrolluntersuchungen und der brieflichen Nachfrage über das Schicksal einzelner Pt., die nicht mehr zur Untersuchung kamen, werden die Daten gesammelt, ausgewertet und verglichen.

III. 1. Die angewandten Zytostatika, die Dosis und ihre Applikationsmodalität.

Grundsätzlich wurden sowohl die Hämatologie, die Leber- und die Nierenfunktion der Pt. vor der Therapie überprüft und während der Therapie streng überwacht. Bei hochgradiger Knochenmarksdepression (Leukozyten unter 2.500/mm^3, Thrombozyten unter 100.000/mm^3) wurde die

Therapie unterbrochen; dabei wurden Behelfsmaßnahmen (Cortison, Bluttransfusion und ruborierende Maßnahmen) eingeleitet, bis das Knochenmark sich wieder erholt hatte.

Das Präparat Endoxan wurde je nach dem Allgemeinzustand und dem Körpergewicht in konventioneller Dosis zwischen 150 - 200 mg täglich i.v. oder oral verabreicht. Nur wenige Pt. bekamen höhere Dosen in Form einer Stoßtherapie. Ein kleiner Teil der Pt. erhielten im Intervall zusätzlich jeweils 200 mg intraperitoneal bzw. intrapleural. In der Induktionsphase soll die Gesamtdosis von mind. 3 gr. erreicht werden. Bei den meisten Pt. wurde diese wirksame Mindestdosis weit überschritten. Als Erhaltungsdosis wurde 50 - 100 mg/die verabreicht.

Die Polychemotherapie besteht aus einer Kombination von:

a) Velbe (Vinblastinsulfat); ein Salz des aus der Immergrünpflanze Vinca rosea Linn. (Catharantus roseus G. Don) extrahierten Alkaloids.

b) Thio-TEPA (N,N',N''-Triäthylenthiophosphamid); ein Präparat aus der Gruppe der alkylierenden Substanzen.

c) Rufochromomycin. Ein Antibiotikum aus Kulturen von Streptomyces rufochromogenes oder aus der synthetisch hergestellten Verbindung 5-Amino--6-(7-amino-5, 8-dihydro-6-methoxy-5, 8-dioxo-2-chinolyl)-3-methyl-4-(2-hydroxy-3, 4-dimethoxy-phenyl)-picolinsäure.

d) Ondena. Ein Antibiotikum aus Strptomyces peucetius (Daunomycin), oder das chemisch gleiche Rubidomycin aus Streptomyces coeruleoribidus· daher der neue Name Daunorubicin. Das Ondena enthält

Daunorubicin (Rubidomycinhydrochlorid), 9-Acetyl-4-methoxy-7, 8, 9, 10-tetrahydro-6, 7, 9, 11-tetrahydroxy-5, 12-tetracenchinon-7-(3'-amino-2', 3', 6'-tridesoxy-alpha-L-lyxohexopyranosid)-hydrochlorid.

Die Präparate werden in folgendem Mengenverhältnis verabreicht:

Velbe	10,0 mg
Thio-TEPA	15,0 mg
Rufochromomycin	10,0 microgramm
Ondena	20,0 mg

Zunächst wird eine Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung mittels Braunüle angelegt, die einwandfrei intravenös liegen muß. Dann werden in mindestens 5-minütigen Abständen nacheinander erstens Velbe, zweitens Thio-TEPA, drittens Rufochromomycin, viertens Ondena mit Hilfe eines Bypasses in den Infusionsschlauch bei tropfender Infusion langsam injiziert, wobei etwa 40 ml NaCl-Lösung nach jedem Zytostatikum nachlaufen müssen. Bei Beendigung der Cocktailtherapie wird eine Ampulle Vitamin C der verbleibenden NaCl-Lösung beigegeben, danach eine Infusion mit 5 %iger Glukose-Lösung unter Beigabe von Vitamin B-Komplex. Bei hämatologischen Grenzwerten sollte am nächsten Tag wieder kontrolliert werden. Eine Serie von dieser Kombinationstherapie besteht aus 10 Cocktails. Die ersten 5 Cocktails werden in 10tägigem Abstand gegeben, der 7. bis 8. Cocktail in 3wöchigem Abstand. Die weiteren Cocktails je nach Befund bzw. Progression behält man im 2-wöchigen Abstand bei; soweit der Allgemeinzustand der Pt. dies zuläßt.

III. 2. Stadieneinteilung.

Zur Stadieneinteilung werden die Pt. anhand der Operationsberichte und der Untersuchungsbefunde in verschiedene Krankheitsstadien nach FIGO eingeordnet. Dabei werden solche Pt. in einer Sondergruppe zusammengestellt, bei denen eine Feststellung des Stadium per laparotomiam nicht möglich war. Hinsichtlich der klinischen Befunde war bei diesen Pt. ein fortgeschrittenes Ovarialkarzinom sehr wahrscheinlich, aber histologisch wegen der Unmöglichkeit der Probeexcision -hohes Alter, schlechter Allgemeinzustand- nicht gesichert. Dennoch wurden bei den Pt. -zytologisch- Karzinomzellen im Transudat festgestellt. Ein kleiner Teil von Pt., deren Histologie nicht per laparotomiam diagnostiziert wurde, sondern mittels einer Kolpocoeliotomie, wurde auch in diese Gruppe eingeordnet, weil bei ihnen eine genaue Festlegung der Tumorausbreitung fehlte.

III. 3. Die pathologische Histologie.

Die histologischen Diagnosen konnten zwar aus den Krankenblättern entnommen und nach Empfehlung von FIGO eingeordnet werden, sie führten aber leider zur Bildung kleiner Tumorgruppen, die den statistischen Vergleich erheblich erschwerten. Aus diesem Grund werden sie nur in 2 Gruppen eingeteilt, nämlich Tumore mit geringerer Malignitätspotenz (G_1)-papilläre Form, seröse, muzinöse und hochdifferenzierte endometrioide Karzinome- und Tumore mit höherer Malignitätspotenz (G_2) -vorwiegend undifferenzierte, solide anaplastische Karzinome. Die Einteilung betraf nur Tumoren keimepithelialer Herkunft.

III. 4. Die Patientinnen.

Ausgewertet wurden nur diejenigen, die mehr als 4 Wochen nach dem Beginn der Chemotherapie überlebt haben.
Die Endoxangruppe umfaßt insgesamt 92 Pt. Davon wurden

12 ausgeschlossen :

3, deren weiteres Schicksal nicht ermittelt werden konnte,

1 wegen intraperitonealer Zwischengaben von Trenimon,

8, die innerhalb von 4 Wochen nach der Chemotherapie verstorben waren.

Damit sind dann nur 80 Pt. zur endgültigen Auswertung übrig. Sie bestehen aus 15 Rezidiv-Fällen, 2 in Std. II, 20 in Std. III, 15 in Std. IV und 28 nichtlaparotomierte Fälle (wie oben beschrieben). Als Rezidiv gilt es, wenn neue karzinomatöse Infiltrate nach mindestens 6monatigem tumorfreiem Intervall wieder feststellbar sind. Das tumorfreie Intervall ist rein klinisch anzusehen; es entspricht sicherlich nicht dem tatsächlichen Befund. Unter den 28 nichtlaparotomierten Fällen wurde die Histologie bei 8 Pt. durch endoskopisch entnommene Gewebeprobe gesichert; bei den übrigen 20 Fällen wurde nur zytologische Untersuchung des Transudates durchgeführt, die bei allen positiv auffiel.
Die Polychemotherapie umfaßt insgesamt 81 Pt. Dabei wurde eine, deren Schicksal nicht ermittelt werden konnte, und 5 andere, die innerhalb eines Monats nach der Chemotherapie verstorben waren, ausgeschlossen. Zur endgültigen Auswertung blieben deshalb 75 Pt. übrig. Sie bestehen aus 20 Rezidivfällen, eine in Std. II, 24 in Std. III, 18 in Std. IV und 12 Sonderfälle, die nicht laparotomiert worden waren. Unter diesen 12 nichtlaparotomierten Fällen wurde ihre Tumorerkrankung nur bei einem Fall mittels Kolpocoeliotomie histologisch gesichert, bei anderen nur zytologisch. Die Zusammenstellung des Krankenguts wird unter Angabe der Patientenzahl einzelner Stadien mit ihrem prozentualen Verhältnis zum Gesamtkollektiv in der Tabelle VII veranschaulicht.

Tabelle VII: Zusammenstellung des Beobachtungsguts

Stadien	Endoxan Fälle	Endoxan %	Polychemoth. Fälle	Polychemoth. %
Rezidiv	15	18,8	20	26,7
Std. II	2	2,5	1	1,3
Std. III	20	25,0	24	32,0
Std. IV	15	18,7	18	24,0
nicht laparotomiert	28	35,0	12	16,0
insgesamt	80	100,0	75	100,0

Das Durchschnittsalter der Endoxan-Gruppe lag bei 54,5, der Polychemotherapie-Gruppe bei 60,1 Jahren.

III. 5. Die Beurteilung des Therapieergebnisses.

Das Ansprechen auf die Chemotherapie wird in erster Linie nach einem objektiven Befund beurteilt, nämlich dem Rückgang der Aszitesbildung und der Reduzierung der Tumormasse. Nebenbei werden die subjektiven Befunde, wie z.B. die Schmerzlinderung, das Nachlassen des Druckgefühls und die Besserung des Allgemeinzustandes, mit berücksichtigt. Darauf beruhend sind drei Kriterien zu unterscheiden:

a) Die Remission. Von einer Teilremission wird dann gesprochen, wenn eine Reduzierung der Tumormasse ab 50 % für mindestens 1 Monat oder ein vollkommener Rückgang des Aszites festzustellen sind. Eine Vollremission bedeutet das Verschwinden von dem objektiven Tumorzeichen für mindestens 1 Monat.

b) Eine Tumorhemmung ist anzuerkennen, wenn die folgenden Voraussetzungen erfüllt werden:
   - Reduzierung der Tumormasse unter 50 % oder
   - ein Wachstumsstillstand des Tumors und partieller Rückgang des Aszites, bei subjektiver Besserung der Pt. (z.B. spürbare Abnahme des Druckgefühls im Abdomen etc.)

c) Eine Progression bedeutet, daß die Tumormasse trotz Behandlung immer weiter zunimmt (80, 165).

Die Dauer der Remission wird anhand der Unterlagen von den Kontrolluntersuchungen ermittelt. Generell ist es bekannt, daß das Tumorwachstum trotz konsequenter Behandlung früher oder später wieder einsetzt. Die Aufgabe der Chemotherapie kann deshalb nur darin bestehen, die eingetretene Remission solange wie möglich beizubehalten. Die Fähigkeiten beider Chemotherapiearten zur Erhaltung der Remission werden dann mit Hilfe der ermittelten durchschnittlichen Dauer der von ihnen hervorgerufenen Remission zum Ausdruck gebracht und miteinander verglichen. Als Remissionsdauer gilt der Zeitpunkt von der ersten Feststellung einer Remission (Abnahme der Tumormasse über 50 %) bis zu dem Zeitpunkt, in dem ein erneutes Tumorwachstum klinisch erfaßt wurde.
Als letzter Gesichtspunkt in der Beurteilung des Therapieergebnisses wird die Überlebenszeit einzelner Pt. er-

mittelt. Die durchschnittliche Überlebenszeit stellt das wichtigste Kriterium für den Erfolg einer Therapie dar. Um den therapeutischen Effekt anderer Behandlungsarten so weit wie möglich abzugrenzen, wird nur die Überlebenszeit nach dem Chemotherapiebeginn ermittelt, das heißt die Zeitdauer von dem Beginn der Chemotherapie bis zum Ableben der Pt.
Das Todesdatum ging meist aus den Unterlagen hervor, wenn nicht, wurde es durch Anfrage eingeholt. Falls eine Pt. zum Abschluß dieser Untersuchung noch lebte, wurde der letzte Kontrolltermin als Zeitpunkt des Überlebens gerechnet. Bei der Endoxangruppe waren 12 Pt. (15 %) interkurrent verstorben; bei Polychemotherapie waren es 15 (20 %).

IV. Resultate.

IV. 1. Die Beurteilung bei den Rezidivfällen.

Bei den insgesamt 35 Rezidiven (Endoxan 15, Polychemotherapie 20) wurde ein Tumorrückfall im Durchschnitt 16,1 ± 3,4 Monate nach einer Primärbehandlung (Operation mit/ohne Bestrahlung) festgestellt, wobei ca. 50 % der Pt. neben den Adnexen auch der Uterus exstirpiert wurde. Die Tabelle VIII zeigt die Resultate beider Therapiegruppen

Tabelle VIII: Therapieergebnisse bei den Rezidivfällen

	Endoxan 15 Pt.=100%	Polychemotherapie 20 Pt.=100%
Remissionsrate	ges. 33,3 %	ges. 50,0 %
	Voll- 20,0 %	Voll- 15,0 %
	Teil- 13,3 %	Teil- 35,0 %
Durchschnittl. Remissionsdauer	11,0 ± 6,3 Mon.	13,8 ± 5,5 Mon.
Tumorhemmung	26,7 %	20,0 %
Progression	40,0 %	35,0 %
Durchschnittl. Überlebenszeit n. Beginn d.Chemotherapie	13,3 ± 2,8 Mon.	19,0 ± 4,2 Mon.

Im Vergleich liegt die Remissinsrate bei den Rezidiven unter der Polychemotherapie um ca. 17 % höher, und die durchschnittliche Überlebenszeit um ca. 6 Monate länger als unter Endoxan-Monotherapie.
Vergleicht man die durchschnittliche Überlebenszeit nach dem Beginn der Chemotherapie mit Berücksichtigung auf die Vorbehandlung und die Behandlung nach der Feststellung des Rezidivs, so ergeben sich folgende Ergebnisse:
Zunächst wurde versucht, die Pt. beider Chemotherapiearten hinsichtlich der Vorbehandlung mit relativ gleicher Ausgangssituation miteinander zu vergleichen, nämlich die Radikaloperierten einerseits, und die Nicht-Radikaloperierten andererseits.

Tabelle IX: Überlebenszeit bei Rezidiven im Hinblick auf die Vorbehandlungen

Vorbehandlung	Endoxan (15 Pt.)	Polychemoth. (20 Pt.)
nur Adnexe mit/ohne Bestrahlung	12,4 ± 3,3 Mon. (9 Pt.)	15,0 ± 3,6 Mon. (7 Pt.)
Adnexe u. Uterus mit/ohne Bestrahlung	12,5 ± 4,3 Mon. (6 Pt.)	22,2 ± 3,6 Mon. (12 Pt.)

Es stellt sich dabei heraus, daß die Polychemotherapie in den beiden Kategorien eine höhere durchschnittliche Überlebenszeit um 3 bzw. 10 Monate aufweist. Bei Polychemotherapie ist es ersichtlich, daß die Überlebenschance bei den Radikaloperierten viel besser ist. Bei Endoxan wurde diese Ansicht leider nicht bestätigt. Es liegt wahrscheinlich an der kleinen Anzahl der Fälle. Eigentlich sagen die Ergebnisse über den Vorteil der Radikaloperation nicht viel aus, weil die hier dargestellte Überlebenszeit nicht am Anfang der Primärbehand-

lung, sondern erst zu Beginn der Chemotherapie berechnet wurde. Es handelt sich in erster Linie um die Bemühung, Fälle mit möglichst gleicher Ausgangssituation zu vergleichen. Immerhin deuten die Ergebnisse darauf hin, daß die primäre Abtragung des Uterus für den Erfolg der späteren Behandlung bei Auftritt des Rezidivs bedeutsam sein kann.
Vergleicht man nun die durchschnittliche Überlebenszeit beider Therapiearten mit Rücksicht auf die Modalität der Rezidivbehandlung, so ergeben sich folgende Resultate:

Tabelle X: Überlebenszeit im Hinblick auf die Rezidivbehandlung

Behandlung	Endoxan (15 Pt.)	Polychemoth. (20 Pt.)
Bestrahlung und Chemotherapie	16,1 ± 4,3 Mon. (9 Pt.)	20,7 ± 8,1 Mon. (6 Pt.)
nur Chemotherapie	9,0 ± 2,04 Mon. (6 Pt.)	21,2 ± 5,7 Mon. (14 Pt.)

Bei der Behandlung von Rezidivfällen erbrachte Polychemotherapie bessere Ergebnisse als Endoxan-Monotherapie· sowohl durch alleinige Zytostatikatherapie als auch durch die Kombination mit der Bestrahlung. Besonders bei alleiniger Endoxan-Therapie war das Ergebnis schlechter als bei der Kombination mit der Bestrahlung. Dagegen konnte durch Polychemotherapie ein besseres Ergebnis erzielt werden, sogar ohne Hilfe der Bestrahlung.

IV. 2. Die Patientinnen in Std. II.

Es waren 2 Pt. aus der Endoxangruppe und 1 Pt. aus der Polychemotherapiegruppe, die nach der Radikaloperation bestrahlt, und anschließend mit den jeweiligen Zytostatika behandelt wurden. Alle diese Pt. überlebten bis zum Abschluß dieser Untersuchung über 5 Jahre rezidivfrei. In wieweit die Chemotherapie den Erfolg beeinflußt, kann hier nicht beantwortet werden, da die Anzahl viel zu klein ist. Aufgrund der genannten Unsicherheit werden diese Resultate nur an dieser Stelle erwähnt. Um eine Überbewertung zu vermeiden, werden sie nicht in der Berechnung von Durchschnittswerten des gesamten Kollektivs einbezogen.

IV. 3. Die Patientinnen in Std. III und IV.

Bei diesen Pt. sind die Tumoren über das ganze Abdomen ausgebreitet. Als Behandlungsrichtlinie wurden die Pt. dann primär operiert, wenn der Tumor nicht zu sehr verwachsen war, oder wenn operable Solitärmetastasen vorlagen; vorausgesetzt daß der Allgemeinzustand die Operation zuließ. Danach wurde Chemotherapie eingeleitet· mit oder ohne Bestrahlung. Die inoperablen Fälle wurden nach der diagnostischen Laparotomie primär mit der Bestrahlung und Zytostatika oder nur mit Zytostatika behandelt.

Aus der Endoxangruppe waren es 20 Pt. in Std. III und 15 Pt. in Std. IV.

Aus der Polychemotherapiegruppe waren es 24 Pt. in Std. III und 18 Pt. in Std. IV.

Die Tabelle XI veranschaulicht die Therapieresultate beider Gruppen.

Tabelle XI: Therapieresultate bei den gesamten Std. III und IV

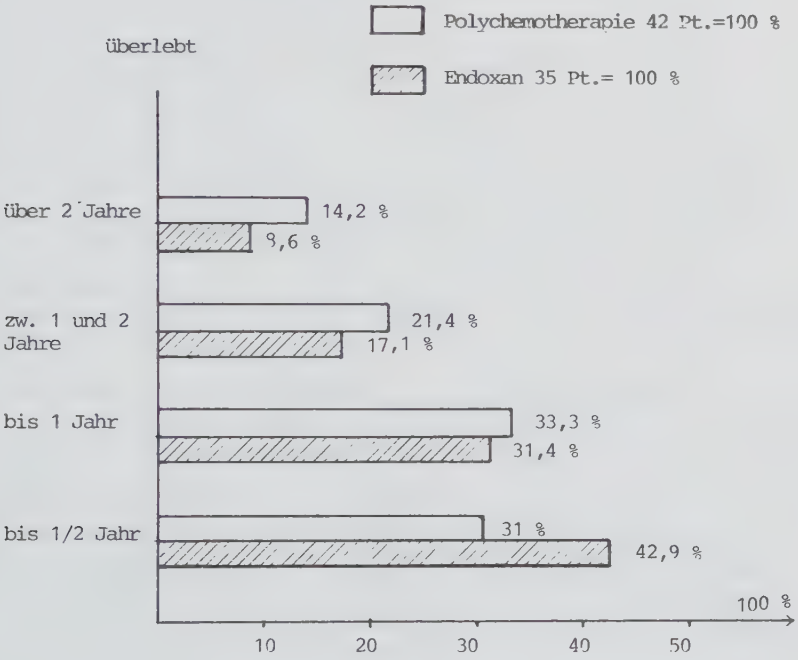
	Endoxan 35 Pt.=100 %	Polychemotherapie 42 Pt.=100 %
Remissionsrate	ges. 28,6 % Voll- 0,0 % Teil- 28,6 %	ges. 47,7 % Voll- 4,8 % Teil- 42,9 %
Durchschnittsdauer der Remission	5,6 ± 0,9 Mon.	9,8 ± 1,9 Mon.
Tumorhemmung	20,0 %	16,7 %
Progression	51,4 %	35,7 %
Überlebenszeit nach Chemotherapiebeginn	11,1 ± 1,7 Mon.	14,2 ± 2,03 Mon.

Bei dem Vergleich hat sich ergeben, daß die Remissionsrate um ca. 20 % höher, deren Durchschnittsdauer um ca. 4 Monate und die durchschnittliche Überlebenszeit (nach der Chemotherapie) um ca. 3 Monate länger sind als diejenigen der Endoxanmonotherapie.
Vergleicht man die prozentuale Überlebensrate beider Gruppen miteinander, so stellt sich heraus, daß die Überlebensrate unter Polychemotherapie günstiger liegt.

Überlebenszeit nach Chemotherapiebeginn	Endoxan 35 Pt.=100 %	Polychemotherapie 42 Pt. = 100 %
bis 1/2 Jahr	42,9 %	31,0 %
bis 1 Jahr	31,4 %	33,3 %
zwischen 1 u.2 Jahre	17,1 %	21,4 %
länger als 2 Jahre	8,6 %	14,2 %

Diese Resultate werden in Abbildung I veranschaulicht.

Abb. I: Die Überlebensrate bei Std. III - IV nach dem Beginn der Chemotherapie.



Die 3-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Polychemotherapie 9,5 %, bei Endoxan 5,7 %.

Wenn man die Behandlungsmodalität betrachtet, stellt sich heraus, daß das beste Ergebnis mit einer primären Behandlung mit der Kombination von Bestrahlung und Chemotherapie erreicht wurde. 23 Endoxan-Pt. und 13 Polychemotherapie-Pt. wurden nach der Probelaparotomie bestrahlt und mit Zytostatika behandelt; die durchschnittliche Überlebenszeit nach der Chemotherapie beträgt 13,4 $\pm$ 2,7 Mon. bei

Endoxan und 18,9 ± 5,5 Mon. bei Polychemotherapie. Die Kombination von Operation und Chemotherapie ergab bei 10 Endoxan-Pt. eine durchschnittliche Überlebenszeit nach der Chemotherapie von nur 6,2 ± 0,9 Mon., bei 13 Polychemotherapie-Pt. von 11,7 ± 2,4 Mon. Der Vergleich zwischen der alleinigen Endoxantherapie und Polychemotherapie ist problematisch, da nur 2 Pt. nach der Probelaparotomie mit Endoxan ohne Bestrahlung behandelt wurden, während die Anzahl der nur mit Polychemotherapie behandelten Pt. 16 beträgt. Daraus ergaben sich eine durchschnittliche Überlebenszeit von 9,5 Mon. bei Endoxan (1 Pt. 2 Mon., andere Pt. 17 Mon.) und 12,4 ± 2,9 Mon. bei Polychemotherapie (16 Pt.).
Die erwähnten Resultate werden nochmals in der Tabelle XII zusammengefaßt.

Tabelle XII: Die Überlebenszeit bei Std. III u. IV unter verschiedenen Behandlungskombinationen

Kombination	Endoxan	Polychemotherapie
a) Probelap.+ Bestrahlg. + Chemotherapie	13,4 ± 2,7 (23 Pt.)	18,9 ± 5,5 Mon. (13 Pt.)
b) Probelap.+ Chemotherapie	9,5 (2 Pt.)	12,4 ± 2,9 Mon. (16 Pt.)
a+b) Probelap.+ Chemotherap.mit/ohne Bestr.	12,7 ± 2,6 (25 Pt.)	15,7 ± 2,9 Mon. (29 Pt.)
c) Tumorresektion bzw. Adnexe ohne Hysterektomie + Bestr. + Chemotherapie	5,8 ± 1,5 (7 Pt.)	13,1 ± 3,4 Mon. (7 Pt.)
d) Tumor + Adnexe + Uterus evtl.Netzresektion + Bestr. + Chemotherapie	6,3 ± 2,1 (3 Pt.)	9,2 ± 3,5 Mon. (6 Pt.)
c+d) Operation + Bestr. + Chemotherapie	6,2 ± 0,9 (10 Pt.)	11,7 ± 3,5 Mon. (13 Pt.)

IV. 4. Die Sonderfälle der FIGO-Einteilung.

Hierbei handelt es sich um die Pt. in sehr schlechtem Allgemeinzustand, bei denen eine diagnostische Laparotomie zur Feststellung der Tumorausdehnung und zur histologischen Diagnose nicht durchgeführt werden konnte; im Hinblick auf die klinischen Befunde war bei ihnen jedoch ein fortgeschrittenes Ovarialkarzinom sehr wahrscheinlich.

Es wurden insgesamt 28 Pt. mit Endoxan, 12 Pt. mit Polychemotherapie behandelt. Die Histologie war bei einem Teil der Pt. per hinterer Kolpocoeliotomie gesichert; es fehlt aber die objektive Feststellung der Tumorausbreitung. Bei einem anderen Teil wurden nur Zytologiebefunde per punctionem erhoben.

Die Resultate sind aus der Tabelle XIII zu entnehmen.

Tabelle XIII: Therapieresultate bei den nicht laparotomierten Patientinnen.

	Endoxan 28 Pt.=100 %	Polychemotherapie 12 Pt.=100 %
Remissionsrate	ges. 14,3 % Voll- 3,6 % Teil- 10,7 %	ges. 33,3 % Voll- 0,0 % Teil- 33,3 %
Durchschnittsdauer der Remission	4,3 ± 1,3 Mon.	12,5 ± 5,2 Mon.
Tumorhemmung	28,6 %	33,3 %
Progression	57,1 %	33,3 %
Durchschnittliche Überlebenszeit nach Chemotherapiebeginn	10,3 ± 1,8 Mon.	24,8 ± 7,2 Mon.

Es ist hierbei ebenfalls ersichtlich, daß die Polychemotherapie eine höhere Remissionsrate, längere Remission und längere Überlebenszeit im Durchschnitt aufweist. Die Pt. der Polychemotherapiegruppe sind nicht bestrahlt worden. Nur bei einer Pt. wurde eine einmalige Radiogoldapplikation wegen hochgradigen Aszites durchgeführt, was natürlich für ihre Tumorgröße unbedeutend war. Anders war es bei der Endoxangruppe. Fast alle Endoxan-Pt. wurden mit der Kombination von Bestrahlung und Endoxan behandelt, nur 3 Pt. mit alleiniger Endoxantherapie. Diese 3 Pt. haben 3,5 und 9 Monate nach dem Beginn der Endoxantherapie überlebt. Das ergibt einen Durchschnitt von 6 Monaten. Die Resultate aus der Tabelle XIII haben gezeigt, daß bei kachektischen Pt., die für die Bestrahlung ungeeignet waren, durch alleinige Polychemotherapie eine relativ hohe durchschnittliche Überlebenszeit erreicht werden konnte, sogar höher als bei der Kombination von Bestrahlung und Endoxan.

IV. 5. Das Ergebnis insgesamt:

Es wurden die sämtlichen Daten aller Krankheitsstadien zusammengestellt, ausgewertet und verglichen. Dieser Vergleich der Endresultate beider Gruppen soll als Übersicht zu dieser Untersuchung dienen.

Danach bestand die Endoxan-Gruppe aus 78 Pt. (15 Rezidive, 20 Std. III, 15 Std. IV und 28 Nichtlaparotomierte); 2 Pt. in Std. II wurden nicht mitgezählt (siehe IV.2. Seite 69).

Aus der Polychemotherapie-Gruppe waren insgesamt 74 verwertbare Fälle (20 Rezidive, 24 Std. III, 18 Std. IV und 12 Nichtlaparotomierte); 1 Pt. in Std. II wurde ebenfalls nicht mitgezählt.

Die Gesamtergebnisse beider Therapiegruppen werden in Tabelle XIX dargestellt.

Tabelle XIX: Therapieresultate beider Kollektive im Ganzen.

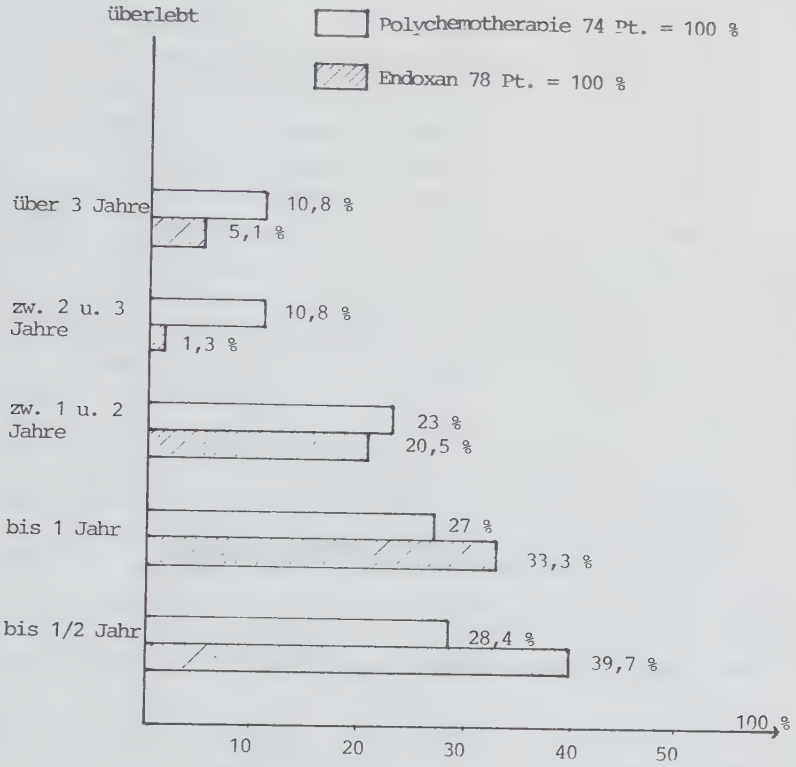
	Endoxan 78 Pt. = 100 %	Polychemotherapie 74 Pt. = 100 %
Remissionsrate	ges. 24,3 %	ges. 45,9 %
	Voll- 3,8 %	Voll- 6,7 %
	Teil- 20,5 %	Teil- 39,3 %
Durchschnittsdauer der Remission	6,8 ± 1,7 Mon.	11,2 ± 2,03 Mon.
Durchschnittl.Überlebenszeit bei Remission	18,9 ± 2,8 Mon.	24,3 ± 3,2 Mon.
Tumorhemmung	24,3 %	20 %
Durchschnittsdauer der Tumorhemmung	5,3 ± 1,2 Mon.	8,6 ± 2,2 Mon.
Durchschnittl.Überlebenszeit bei Tumorhemmung	14,3 ± 2,3 Mon.	19,8 ± 3,6 Mon.
Progression	51,3 %	34,7 %
Durchschnittl.Überlebenszeit bei Progression	5,6 ± 0,5 Mon.	5,7 ± 0,4 Mon.

Daraus ist ersichtlich, daß insgesamt eine höhere Remissionsrate von ca. 21 % durch Polychemotherapie hervorgerufen wurde. Zugleich wurden auch im Durchschnitt eine längere Dauer der Remission, der Tumorhemmung und längere Überlebenszeit sowohl bei Remission als auch bei Tumorhemmung festgestellt.
Die durchschnittliche Überlebenszeit nach dem Chemotherapiebeginn bei der ganzen Endoxangruppe belief sich auf 9,2 $\pm$ 1,4 Monate, bei der ganzen Polychemotherapiegruppe auf 17,2 $\pm$ 1,9 Monate, wobei sich die prozentuale Überlebensrate in den verschiedenen Zeitabschnitten wie folgt verteilte:

Überlebenszeit nach Chemotherapiebeginn	Endoxan 78 Pt.=100 %	Polychemotherapie 74 Pt. = 100 %
Durchschnitt	9,2 $\pm$ 1,4 Mon.	17,2 $\pm$ 1,9 Mon.
bis zu 1/2 Jahr	39,7 %	28,4 %
bis 1 Jahr	33,3 %	27,0 %
zwischen 1 u. 2 Jahre	20,5 %	23,0 %
zwischen 2 u. 3 Jahre	1,3 %	10,8 %
über 3 Jahre	5,1 %	10,8 %

Diese prozentuale Verteilung der Überlebensrate wird in Abbildung II veranschaulicht.

Abb. II: Die Überlebensrate beider Therapiegruppen.



Wie in Abb. II ersichtlich, starb bereits nach 1 Jahr nach Chemotherapiebeginn 73 % der Endoxangruppe und 55 % der Polychemotherapiegruppe. 21,6 % der Polychemotherapie im Vergleich zu 6,4 % der Endoxangruppe haben länger als 2 Jahre nach Chemotherapiebeginn überlebt. Die 3-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Polychemotherapie 10,8 %, bei Endoxan 5,1 %.

IV. 6. Die Therapieergebnisse in Abhängigkeit von der Histologie.

Es wurden die Remissionsrate und die durchschnittliche Überlebenszeit im Hinblick auf die Histologie überprüft. Um die Zersplitterung des Untersuchungsguts in kleinere Gruppen zu vermeiden, wurde auf die histologische Einteilung nach Empfehlung von FIGO verzichtet. Die Tumortypen wurden hier in 2 Gruppen geteilt, nämlich die Tumoren mit geringerer Malignitätspotenz und die Tumoren mit höherer Malignitätspotenz. Außerdem wurden die Tumoren aus Keimepithelien berücksichtigt, weil die Anzahl der speziellen Tumoren (Granulosazelltumoren, Sarkomen usw.) sehr klein war.

Von den 78 mit Endoxan behandelten Fällen wurde die Histologie bei 58 gesichert. Dabei waren eine Pt. mit bösartigem Granulosazelltumor, 2 Pt. mit Ovarialsarkom und 3 von auswärts eingewiesene Pt., deren histologischer Befund nur -ohne nähere Angabe- Ovarialkarzinom lautete. Diese 6 Pt. wurden ausgeschlossen. Somit blieben 52 Fälle zum Auswerten.

Von den 74 verwertbaren Polychemotherapie-Fällen waren die Tumoren bei 63 histologisch gesichert. Dabei wurden ebenfalls 1 Pt. mit bösartigem Granulosazelltumor und 1 Pt. mit unpräzisiertem histologischem Befund ausgeschlossen. Zum Auswerten blieben dann 61 Fälle übrig. Die Therapieresultate werden in Tabelle XX dargestellt.

Tabelle XX: Therapieresultate in Bezug auf die Histologie.

Tumor mit geringerer Malignitätspotenz (G_1)	Endoxan 42 Pt.=100 %	Polychemotherapie 39 Pt. = 100 %
Remissionsrate	23,8 %	43,6 %
Durchschnittsdauer der Remission	7,0 ± 3,2 Mon.	9,3 ± 1,7 Mon.
Durchschnittl.Überlebenszeit nach Chemotherapiebeginn	11,0 ± 1,5 Mon.	14,4 ± 2,0 Mon.

Tumor mit höherer Malignitätspotenz (G_2)	Endoxan 10 Pt.=100 %	Polychemotherapie 22 Pt. = 100 %
Remissionsrate	40,0 %	59,1 %
Durchschnittsdauer der Remission	8,8 ± 1,7 Mon.	13,5 ± 4,7 Mon.
Durchschnittl.Überlebenszeit nach Chemotherapiebeginn	14,2 ± 5,2 Mon.	17,9 ± 4,3 Mon.

Aus der Tabelle XX ist ersichtlich, daß die Chemotherapie bei wenig differenzierten Tumoren wegen ihrer größeren Wachstumsfraktion effektiver wirkt -höhere Remissionsrate, längere Überlebenszeit im Durchschnitt-, als bei den höher differenzierten Tumoren. Die Remissionsrate und ihre Durchschnittsdauer sowie die durchschnittliche Überlebenszeit bei Polychemotherapie waren günstiger als bei Endoxan.

IV. 7. Der Einfluß beider Chemotherapiearten auf die metastatisch bedingten Körperhöhlenergüsse.

Der häufig und frühzeitig vorkommende Tumorbefall der Serosa, vor allem am Zwerchfell und ihrer angrenzenden Lymphknotenstationen bei Ovarialkarzinomen führt meist zur Stauung der diaphragmalen Lymphgefäße und letztlich zur Beeinträchtigung der Bauchdrainage, die ihrerseits günstige Bedingungen für eine diffuse Besiedlung von Tumorzellen und die Entwicklung von Aszites darbietet (5, 47, 48, 49, 54).

Die Ausbildung von Aszites ist eine sehr schwer beherrschbare und eine der wichtigsten Komplikationen der Ovarialkarzinome. In der Beurteilung der Therapieergebnisse beider Chemotherapiearten wurde außer Tumorverhalten gegenüber Zytostatika -Remission, Wachstumstillstand und Progression- auch das Verhalten von Ergüssen mitberücksichtigt, dabei wurde ein völliger Rückgang von Aszites über 1 Monat als Teilremission angerechnet: der partielle Rückgang des Aszites ohne erkennbare Größenzunahme der Geschwülste als Tumorhemmung (siehe Definition Seite 64). Jedoch kann man sich bei den prozentualen Angaben der Remission bzw. der Tumorhemmung kaum eine klare Vorstellung über das Verhalten des Aszites machen. Im Zusammenhang damit ist es zweckmäßig, hier die Beeinflußbarkeit des Aszites durch die beiden Chemotherapiearten -ganz abgesehen von dem Verhalten der Geschwülste- extra zu vergleichen.

Aus dem Krankengut werden die Fälle mit erkannbarem Aszites bei Beginn der Chemotherapie herausgenommen und ausgewertet. Es waren 48 Fälle aus der Endoxangruppe und 39 aus der Polychemotherapiegruppe. Bei der Beurteilung des Einflusses beider Chemotherapiearten wurde als Kriterium ein deutlicher Rückgang des Aszites über 1 Monat erst als Hemmung anerkannt. Hierzu ist noch zu bemerken, daß nur solche Fälle genommen wurden, bei denen

die Einwirkung von Diuretika ausgeschlossen werden konnte. Außerdem können die kleinen Ergüsse unbemerkt bleiben.

Durch die Chemotherapie wurde eine weitgehende Aszitesheмmung in 40 % bei Endoxan (die kürzeste Hemmung 3 Mon., die längste 18 Mon.) und in 59 % bei Polychemotherapie (die kürzeste Hemmung 3, die längste 40 Mon.) beobachtet.

Fast der Hälfte der mit Endoxan behandelten Pt. wurden -neben oraler bzw. intravenöser Gabe- zusätzlich Endoxan von jeweils 200 - 400 mg intraperitoneal (2 von ihnen auch intrapleural) verabreicht.
Eine kleine Anzahl der Pt. beider Gruppen haben Radiogold entweder schon vorher prophylaktisch (in exsudatfreiem Zustand) oder palliativ (mit Exsudat) erhalten.
Die Ergebnisse werden in Tabelle XXI veranschaulicht.

Tabelle XXI: Einfluß der Chemotherapie auf Aszites.

Aszites bereits vorhanden beim Chemotherapiebeginn	Endoxan 48 Pt.=100 %	Polychemotherapie 39 Pt. = 100 %
Aszites weitgehend zurückgegangen	19 Pt.= 40 % (a)	23 Pt. = 59 % (b)
Keine wesentliche Hemmung	29 Pt.= 60 % (c)	16 Pt. = 41 % (d)

Die Tabelle XXI bedarf folgender Erläuterungen:
Von den 19 Pt. (a) mit Aszitesheмmung waren 2 mit Endoxan zusätzlich intraperitoneal, 2 zunächst mit Endoxan i.v. und intraperitoneal, nach 10 bzw. 12-mon. Hemmung zusätzlich wegen erneuten Auftretens des Aszites mit Radiogold behandelt worden.

Von den 23 Pt. (b) mit Aszitesheмmung waren 3 vorher mit Radiogold prophylaktisch behandelt worden. Dabei trat Aszites nach 7, 12 und 20 Monaten auf, der sich durch Polychemotherapie unterdrücken ließ (Beobachtungszeit 10 - 30 Monate). 1 Pt. war vorher mit Radiogold palliativ (bereits Exsudat vorhanden) jedoch ohne Erfolg behandelt worden. Durch die Polychemotherapie wurde Aszites ca. 16 Mon. gehemmt.
Von den 29 Pt. (c) ohne wesentliche Aszitesheмmung hatten 14 Endoxan zusätzlich intraperitoneal, 2 gleich zu Beginn der Endoxantherapie zusätzlich Radiogold und 3 gemeinsam Radiogold, Endoxan und später zusätzlich intraperitoneal, 2 von ihnen auch intrapleural, erhalten.
Von den 16 Pt. (d) der Polychemotherapiegruppe ohne wesentliche Aszitesheмmung waren 2 gleich am Anfang, eine nach dem Mißerfolg der Polychemotherapie mit Radiogold behandelt worden.

IV. 8. Die Nebenwirkungen beider Chemotherapiearten.

Die zytostatischen Substanzen besitzen keine tumorspezifische Wirkung. Dadurch sind die normalen Zellen, vor allem diejenigen, die sich gerade in der leicht verletzbaren Teilungsphase befinden, von den in der Behandlung eingesetzten Zytostatika mit betroffen. Infolgedessen äußert sich diese unspezifische Wirkungsweise in komplizierten und schwer beherrschbaren Nebenwirkungen, deren Intensität oft die Abschätzung eines Therapieerfolges unmöglich macht.
Zum Abschluß dieser Arbeit werden die unspezifischen Nebenwirkungen beider Chemotherapiearten zusammengestellt und miteinander verglichen. Dabei wurde solche Nebenwirkung, wie z.B. die Alopezie, die klinisch wenig Bedeutung hat, nicht berücksichtigt.

Die wichtigste, häufigste und gefährlichste Nebenwirkung ist die Knochenmarkdepression. Sie wird gemessen an der Zahl der Leukozyten und Thrombozyten. Mit dem Absinken entweder der Leukozyten oder der Thrombozyten wird das Ausmaß der Knochenmarkdepression wie folgt eingeteilt:

	Leukozyten (pro mm^3 Blut)		Thrombozyten (pro mm^3 Blut)
gering bis mittelgradig	bis 3.000	od.	bis 100.000
stark	bis 2.000	od.	bis 50.000
sehr stark, kritisch	unter 2.000	od.	unter 50.000

Es folgen die anderen Nebenwirkungen, die noch zu vergleichen sind, nämlich

-Nausea und Erbrechen
-Diarrhöe
-Allergisches Exanthem

Die Ergebnisse werden in der Tabelle XXII zusammengestellt und in Abbildung III veranschaulicht.

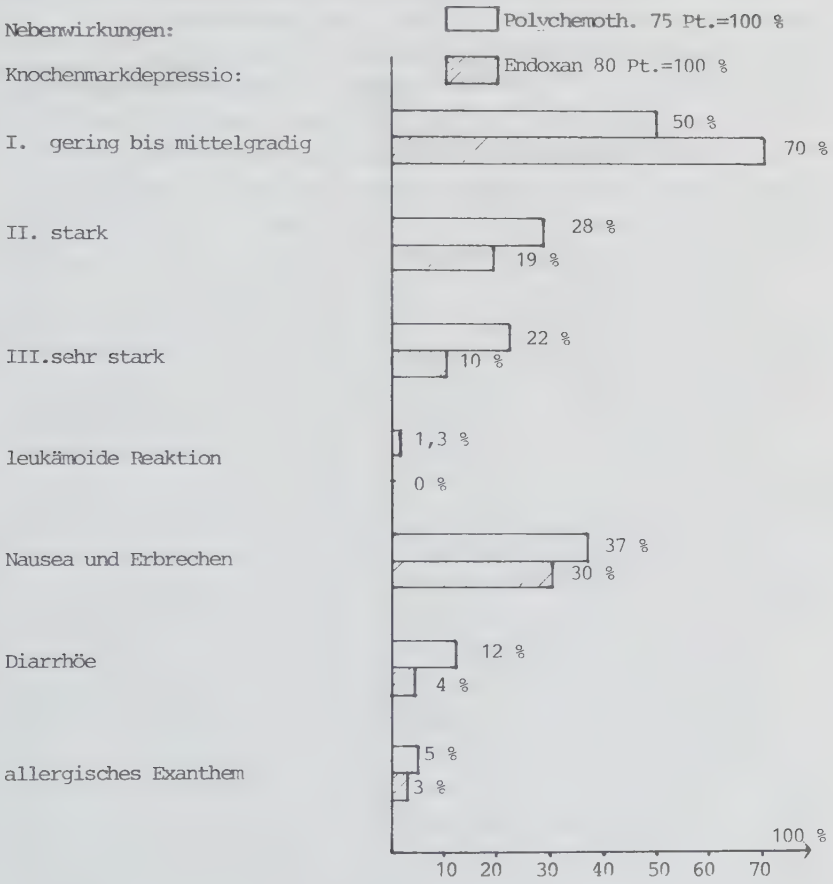
Tabelle XXII: Die Nebenwirkungen beider Therapiegruppen.

Nebenwirkungen	Endoxan 80 Pt. = 100 %	Polychemotherapie 75 Pt. = 100 %
Von Seiten des hämopoetischen Systems		
a) Knochenmarkdepression		
I. gering bis mittelgradig	70 %	50 %
II. stark	19 %	28 %
III. sehr stark, kritisch	10 %	22 %
b) leukämoide Reaktion	0 %	1,3% *
Nausea und Erbrechen	30 %	37 %
Diarrhöe	4 %	12 %
Allergisches Exanthem	3 %	5 % **

Anmerkungen: *) Bei einer Polychemotherapie-Pt. hat sich eine leukämoide Reaktion nach 6maligen Gaben von Zytostatikakombination entwickelt. Das Blutbild zeigte eine starke Leukozytose (30.000 Leukozyten/mm^3) mit zahlreichen unreifen Zellen der myeloischen Reihe. Die Pt. starb kurz nach der Feststellung dieser Erscheinung.

**) Bei 4 Pt. der Polychemotherapiegruppe war das allergische Exanthem auf Ondena (Daunorubicin) zurückzuführen, dabei reagierten 3 davon auch mit schwerem Schüttelfrost und hohem Fieber nach der Injektion.

Abb. III: Nebenwirkungen beider Therapiegruppen.



Wie in der Abb. III ersichtlich, waren die Nebenwirkungen der Polychemotherapie stärker als diejenigen des Endoxans. Das Abfallen der Leukozyten ging dem der Thrombozyten bei den beiden Gruppen voraus. Das Absinken der Thrombozytenzahl war bei Endoxan gering bis mittelgradig· dagegen ausgeprägter und protahierter bei der Polychemotherapie.

Zum Schluß werden die spezifischen Nebenwirkungen beider Chemotherapiegruppen kurz erwähnt. Bei Endoxan wurden Zystitiden in 10 % (8 Pt.) beobachtet. Fieberhafte Zustände traten bei manchen Pt. später auf· diese deuten auf Tumorzerfallfieber hin. Bei Polychemotherapie wurde Hyperpyrexie kurz nach der Infusion von Zytostatika bei 3 Pt. (4 %), neurologische Erscheinungen wie Parästhesie, Verwirrtheit bei 2 Pt. (3 %) beobachtet.

V. Diskussion.

Die zahlreichen Berichte über die Überlegenheit der Polychemotherapie im Vergleich zur Monochemotherapie bei Leukämie und Lymphom hat dazu veranlaßt, die Polychemotherapie auch bei anderen soliden Tumoren einzusetzen, um damit eine höhere Remissionsrate und länger anhaltende Remission zu erzielen.
Beim Ovarialkarzinom wurden in letzter Zeit viele Kombinationsschemata vorgeschlagen. Unter verschiedenen klinischen Mitteilungen waren die Therapieergebnisse teils ermutigend, teils unbefriedigend, und auch manchmal widersprüchlich. Bisher hat sich kein Kombinationsschema als ideal erwiesen. Auch die Überlegenheit der Polychemotherapie gegenüber der Monochemotherapie konnte bisher nicht eindeutig bewiesen werden. Der von der schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) durchgeführte Vergleich zwischen der Endoxanmonochemotherapie (Remissionsrate 30 %) und der Kombination Endoxan + Fluoruracil (Remissionsrate von 68 %) erbrachte ein gutes Ergebnis zugunsten der Polychemotherapie. Dagegen fanden Pfleiderer und Teufel (1977) im Einklang mit den Ergebnissen von 6 anderen UFK, daß mit dieser Kombination eine Remissionsrate von nur 33 - 35 % erreicht werden konnte, während die Monochemotherapie mit Endoxan viel höhere Remissionsraten erbrachte (121).
Smith et al (1972) konnten durch die Kombination: Cyclophosphamid + Fluoruracil + Actinomycin D die Remissionsrate von 20 %, die normalerweise durch Melphalan in ihrer Klinik erreicht wurde, auf 30 % erhöhen: die 2-Jahres-Überlebensrate blieb in beiden Gruppen jedoch gleich (138). Es gibt mehrere Berichte, z.B. von Young et al (1978), von Vahrson et al (1977)usw. , die bessere Ergebnisse der Polychemotherapie mitteilten (siehe Seite 2 ff) (165) (151).

Bei dieser Arbeit stellte sich heraus, daß die Polychemotherapie nach dem Schema Velbe + Thio-TEPA + Rufochromomycin + Ondena bessere Ergebnisse erbracht hat als die Endoxanmonotherapie. Die Gesamtergebnisse beider Therapiegruppen zeigten, daß eine höhere Remissionsrate, längere Erhaltung der Remission sowie längere durchschnittliche Überlebenszeit durch Polychemotherapie erreicht werden (Tabelle XIX). Der Prozentsatz der kompletten Remission ist in beiden Gruppen -ähnlich in der Literatur- leider sehr klein. Die 3-Jahres-Überlebensrate des gesamten Kollektivs betrug 10,8 % bei Polychemotherapie und nur 5,8 % bei Endoxan; dabei muß es nochmals betont werden, daß hier die Überlebensrate nach dem Beginn der Chemotherapie gemeint ist. Die durchschnittliche Überlebenszeit ist bei Polychemotherapie um ca. 6 Monate länger als bei Endoxan.
Im Bezug auf die Histologie hat die klinische Erfahrung gezeigt, daß nur eine Unterteilung in hochdifferenzierte Tumoren und in entdifferenzierte Tumoren von praktischem Wert sind (89). Aus chemotherapeutischer Sicht hängt die Empfindlichkeit der Tumorzellen gegenüber Zytostatika von dem Differenzierungsgrad ab· je undifferenzierter umso empfindlicher sind sie (17, 68, 41). Deshalb wurde auf die Unterteilung nach den Tumortypen verzichtet. Andererseits kann man dadurch die Zersplitterung des Krankenguts in allzu kleine Gruppen vermeiden.
Die Ergebnisse haben -wie erwartet- gezeigt, daß die entdifferenzierten Tumoren mit viel höheren Remissionsraten empfindlicher sind als die hochdifferenzierten Tumoren.
Hinsichtlich der erwähnten Unterteilung zeigte die Polychemotherapie bessere Ergebisse (höhere Remissionsrate, längere Remissionsdauer und längere durchschnittliche Überlebenszeit) in beiden Kategorien (siehe Seite 79).

Bei der Beurteilung des Einflusses beider Chemotherapiearten auf Aszites war die Prozentzahl der Aszitesheмmung unter der Polychemotherapie deutlich höher als unter Endoxan (59 % :40 %). Es ist bemerkenswert, daß fast die Hälfte der Fälle bei Endoxan außer oraler bzw. intravenöser zusätzlich intraperitonealer Applikation erhalten haben. Die intracavitäre Applikation wurde mehr oder weniger als Notbehelf bei einer ausgeprägten Aszitesbildung vorgenommen. Dabei erwartet man eine rasche Wirkung, weil man ja das Zytostatikum in hoher Dosis und außerdem direkt an die Tumoren heranbrachte. Eine rasche Wirkung wurde jedoch bei keiner einzigen Pt. beobachtet. Die intrapleurale Applikation bei 2 Pt. zeigte auch keinerlei Wirkung. Unter 21 Pt., bei denen Endoxan zusätzlich intracavitär verabreicht wurde, zeigten nur 4 eine Aszitesheмmung und Tumorverkleinerung (siehe Tabelle XXI, Seite 80 ff). Der Erfolg ist aber mit Vorsicht zu betrachten, weil die orale bzw. i.v.-Gabe beibehalten wurde. Die Wirksamkeit einer intraperitonealen Applikation von Endoxan ist deshalb zu bezweifeln, da Endoxan in der Leber erst in eine aktive Form umgewandelt werden muß, bevor es tumorwirksam werden kann (131). Wirksamer sind auf jeden Fall die intraperitonealen Gaben von denjenigen Substanzen, wie z.B. Trenimon und Thio-TEPA, die ihre Wirkung sofort entfalten könne, ohne vorher metabolisiert zu werden (46, 83). In dieser Hinsicht ist die Erfolgsquote bei der Eindämmung des Aszites sogar größer als diejenige des Radiogolds (46). Der Nachteil ist die Gefahr der chemogenen Peritonitis (131). Es gab manchmal solche Situationen, in denen eine Muttergeschwulst sich im Laufe der Behandlung verkleinerte, während der Aszites sich kaum beeinflussen ließ. Wahrscheinlich liegt es daran, daß eine Art chronischer Peritonitis vorliegt, die radiogen bzw. chemogen bedingt sein kann. Außerdem ist daran zu denken, daß die Hypoproteinämie bei kachektischen Pt. ihrerseits eine Ausbildung des Aszites begünstigt.

Ob die intracavitäre Instillation im Vergleich zu anderen Applikationsarten einen überragenden Vorteil mit sich bringt, ist nicht eindeutig bewiesen. Green hat bei der Anwendung von Schwefel-Lost gezeigt, daß eine effektive Hemmung des Aszites durch intravenöse Gaben erreicht werden konnte als durch die intraperitoneale Gabe (93 % gegen 55 %) (131). Wahrscheinlich liegt die größere Wirksamkeit der Polychemotherapie zum Teil daran. Die Polychemotherapie zeigte bessere Ergebnisse auch ohne zusätzliche Lokalbehandlung.
Betrachten wir die Nebenwirkungen beider Untersuchungsserien, so stellte es sich dabei heraus, daß die Nebenwirkungen der Polychemotherapie stärker waren als diejenigen der Endoxanmonotherapie. Als Frühreaktion wurden die Störungen des Gastrointestinaltraktes beobachtet. Inappetenz trat bei fast allen Pt. auf. Übelkeit, Brechreiz bis Erbrechen wurden in 30 % bei Endoxan und in 37 % bei Polychemotherapie gesehen (siehe Tabelle XXII); dabei trat Erbrechen bei 15 % der Polychemotherapie und bei knapp 5 % der Endoxan-Pt. auf. Dazu Diarrhöe in 12 % bei Polychemotherapie und in 4 % bei Endoxan. Diese Frühreaktionen waren in beiden Gruppen meist am 3. Tag abgeklungen; Nausea und Erbrechen ließen sich mit Antiemetika gut beherrschen.
Dem Ergebnis nach schien die Unverträglichkeit bei Endoxan im Bezug auf die Frühreaktionen geringer zu sein. Dabei muß man aber bedenken, daß es sich bei Endoxan um Dauertherapie (mit konventionell niedrig gehaltener Dosierung) handelte; nur bei 4 Pt. (von insgesamt 80) wurde hochdosierte Stoßtherapie durchgeführt: bei diesen waren die Reaktionen auch genau so heftig wie bei Polychemotherapie.

Die wichtigste Spätreaktion war die markdepressive Wirkung, die bei Polychemotherapie stärker war als bei Endoxan. Grundsätzlich wurde die Therapie unterbrochen, wenn die Leukozyten unter 2.500/mm³ und die Thrombozyten unter 100.000/mm³ absanken. Manchmal, besonders bei vorgeschädigtem Knochenmark nach der Bestrahlung oder bei langdauernder Therapie, kam es zur protahierten Markdepression mit kritischem Absinken von Leukozyten- bzw. Thrombozytenwerten, so daß eine Nottransfusion notwendig war. Insgesamt waren es 3 Fälle (4 %) bei Endoxan und 5 Fälle (7 %) bei Polychemotherapie. Die Hämopoese dieser Pt. war bereits so regenerationsunfähig, daß die Corticosteroidbehandlung und robolierende Maßnahmen keine Besserung der Agranulozytose herbeiführen konnten.
Die Anwendung von Corticosteroiden kann nach Meinung vieler Autoren die Frühreaktionen -wie Brechreiz und Übelkeit- mindern, vermag aber nicht die zytostatische Wirkung zu steigern oder die markdepressive Wirkung zu beseitigen. Es gibt mehrere Berichte über die Besserung der Agranulozytose unter niedrigen bis mittleren Dosen von Cortison oder ACTH, jedoch dürfte es sich in solchen Fällen um die Anwendung von Corticosteroiden während der physiologischen Regenerationsphase handeln. Experimentell mindern die gleichzeitigen Gaben von Prednisolon die toxische Wirkung von Endoxan nicht, verschlechtern jedoch deutlich den kurativen Effekt. Zur Beseitigung hämorrhagischer Diathese sind Corticosteroide oder ACTH wegen ihrer raschen Beeinflussung der Capillarfragilität durchaus geeignet (57).
Die hochgradige Markhemmung (Leukozyten unter 2.000/mm³ oder Thrombozyten unter 50.000/mm³) wurde bei 10 % der Fälle unter Endoxan, hingegen bei 22 % der Fälle unter Polychemotherapie beobachtet. Dabei war der tiefste Wert

der Leukozyten bei Endoxan 1.400/mm³, bei Polychemotherapie 900/mm³. Die Thrombozyten waren in beiden Fällen weniger betroffen als die Leukozyten. In dieser Beziehung stimmen meine Ergebnisse mit den Angaben in der Literatur überein. Die Leukopenie ging der Thrombozytopenie immer weit voraus. Die Thrombozyten fielen unter Endoxan nur gering bis mittelgradig und relativ flach ab, dagegen stärker und steiler unter der Polychemotherapie. Der tiefste Thrombozytenwert bei Endoxan war 120.000/mm³, bei Polychemotherapie 36.000/mm³. Unter den auswertbaren Fällen wurde 1 Todesfall an nicht mehr beherrschbarer Agranulozytose bei Polychemotherapie beobachtet. Außerdem kam es bei einer Pt. unter Polychemotherapie zu einer leukämoiden Reaktion mit ca. 30.000 Leukozyten/mm³. Das Differentialblutbild zeigte zahlreiche unreife Zellen der myeloischen Reihe. Die Pt. war aufgrund des Ovarialkarzinoms in Std. IV operiert (Tumorteilresektion) und anschließend mit 6-maliger Zytostatikakombination behandelt worden. Sie starb eine Woche nach der Feststellung der leukämoiden Reaktion. Bei der Autopsie wurden keine Residuen der malignen Primärerkrankung mehr gefunden. Sorel et al (1976) haben über die akute Leukämie bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen nach der Behandlung mit alkylierenden Substanzen berichtet (142). Ob es sich hierbei um eine echte Leukämie handelte, ist fraglich, da die Zytostatikabehandlung in kurzem Zeitraum durchgeführt wurde. Es dürfte sich vielmehr um eine allgemein bekannte leukämoide Reaktion bei Malignom handeln. Manche Karzinosen führen -auch ohne massive Durchsetzung des Knochenmarks- zu allmählich sich entwickelnden oder plötzlich einsetzenden leukämoiden oder erythroleukämoiden Reaktionen mit Leukozytenzahl zwischen 20 und 60.000/mm³, ja sogar über 100.000/mm³, und reichlich myeloischen und roten Vorstufen; meist wurden diese Reaktionen jedoch bei Ganglioneuroblastomen beobachtet (63).

Bei 2 weiteren Pt. wurde eine vorübergehende Hyperleukozytose unter der Polychemotherapie beobachtet, jedoch ohne Linksverschiebung. Die leukomoide Reaktion wurde bei Endoxan nicht gesehen.
Die Nachteile der Polychemotherapie sind ihre stärkeren Nebenwirkungen. Meistens erholte sich das Knochenmark während der therapiefreien Pausen wieder. Mit sorgfältiger Überwachung können die Komplikationen in Grenzen gehalten werden. Nebenbei ist noch zu erwähnen, daß die Agranulozytose auch bei 2 Pt. der Endoxangruppe beobachtet wurde. Die Leukozytenzahlen waren in ihren präfinalen Zuständen nur 800/mm^3. Diese Pt. wurden aber nicht in der Auswertung berücksichtigt, weil sie innerhalb von 4 Wochen nach dem Beginn der Chemotherapie verstorben waren (siehe Auswahl der Pt.)
Bisher wurden die Therapieergebnisse der beiden Gruppen insgesamt besprochen. Im folgenden werden über die Ergebnisse bei verschiedenen Krankheitsstadien diskutiert.

Die Indikation zur Chemotherapie in Std. I bis III ist noch uneinheitlich bewertet, bei Rezidivfällen und in Std. IV jedoch voll anerkannt.(21). Bisher ist es nicht gelungen, eindeutig zu beweisen, ob die prophylaktische Chemotherapie die Überlebenschance bei Std. I und II wesentlich erhöhen kann. Die Mehrheit der Autoren ist sich einig, daß nur die radikale Operation für die Heilung entscheidend ist. Pfleiderer meinte, daß die prophylaktische Chemotherapie in Std. I und II bei positiver Zytologie der peritonealen Spülflüssigkeit bzw. des Aszites oder bei intraoperativer Zystenruptur durchaus berechtigt. Er betonte aber, daß das Versäumen von primärer Radikaloperation durch die adjuvante Chemotherapie nicht ausgeglichen werden kann (121).

Aus dem Krankengut war keine einzige Pt. in Std. I unmittelbar postoperativ mit Chemotherapie behandelt worden; in Std. II waren es 2 aus der Endoxangruppe und 1 aus der Polychemotherapiegruppe. Diese 3 Pt. wurden radikal operiert und anschließend mit den jeweiligen Zytostatika behandelt. Sie überlebten bis zum Abschluß dieser Untersuchung mehr als 5 Jahre rezidivfrei und galten als geheilt. Inwieweit die Chemotherapie den Erfolg beeinflußt, kann hier nicht beantwortet werden. Die Anzahl ist viel zu klein.
Unter den Rezidivfällen (vorwiegend nach den behandelten Std. I und II) war die Remissionsrate bei Polychemotherapie bedeutend größer als bei Endoxan (50 % zu 33 %). Paradoxerweise zeigte sich der Prozentsatz der Vollremission bei Endoxan um 5 % höher als bei der Polychemotherapie. Das liegt wahrscheinlich an der geringen Anzahl der Pt. (bei Endoxan 3 Vollremissionen von insgesamt 15 Pt., bei Polychemotherapie 3 von insgesamt 20 Pt.). Bei Polychemotherapie war die Remissionsdauer um etwa 30 %, die Überlebenszeit um etwa 50 % länger als bei Endoxan (siehe Tabelle VIII, Seite 66).
Auch wie in Tabelle IX - X ersichtlich, waren die Ergebnisse der Polychemotherapie bedeutend besser. Zur Behandlung von Rezidiven waren die Ergebnisse der alleinigen Anwendung des Endoxans ohne Bestrahlung schlecht, während die Polychemotherapie allein ohne diese gut damit auskommt. Das beste Ergebnis wurde bei solchen Fällen, die primär radikal operiert worden waren und bei Rezidiv mit Polychemotherapie behandelt wurden, erzielt. Das Rezidiv trat meist in der Bauchhöhle auf; nur bei einigen Fällen auch extraperitoneal (Einbruch in Darm, Blase oder Scheide). Bei den nicht radikal operierten Fällen empfahl Pfleiderer eine nachträgliche Operation durchzuführen (121). Er fand, daß

die Überlebenschance bei den Rezidiven günstiger werden kann, wenn die versäumte Uterusexstirpation nachgeholt wird. Dies war jedoch aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes der Pt. nicht immer möglich. In meinen beiden Untersuchungsserien wurde bei keiner einzigen Pt. eine nachträgliche Uterusexstirpation vorgenommen.
Über die prophylaktische Chemotherapie bei Std. II(siehe Seite 69).
Bei den primär fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen (Std. III - IV) ist die primäre Radikaloperation nur selten möglich. Aus dem Untersuchungsgut konnte in 28 % der Endoxangruppe und 31 % der Polychemotherapie primär operiert werden. Dabei wurde eine Radikaloperation nur in 9 % der Fälle bei Endoxan und in 14 % bei Polychemotherapie durchgeführt. Vorwiegend wurde in beiden Gruppen zur Feststellung der Tumorausdehnung und Histologie probelaparotomiert, dann bestrahlt und anschließend mit Chemotherapie behandelt. Bei einigen Pt. wurde aufgrund des desolaten Zustandes auf die Bestrahlung verzichtet.
Beim Vergleich der Therapieresultate ergab sich hier unter der Polychemotherapie eine bedeutend höhere Remissionsrate und eine um etwa 30 % längere durchschnittliche Überlebenszeit als unter Endoxan-Monotherapie (siehe Tabelle XI Seite 70 ff).
Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug in dieser Gruppe der Krankheitsstadien bei Polychemotherapie 9, 5 % und bei Endoxan 5,7 %. In dieser Hinsicht sind die Resultate beider Gruppen unbefriedigend. Bezüglich der durchschnittlichen Überlebenszeit sind die Ergebnisse der Polychemotherapie sowohl bei den operablen als auch bei den inoperablen Fällen besser (Tabelle XII Seite 72).
Unter den inoperablen Fällen, die sich primär nur einer Probelaparotomie unterzogen haben, war das Ergebnis unter der Kombination Bestrahlung mit Chemotherapie am besten. Die Ergebnisse bei den operierten Fällen waren enttäuschend schlecht. Zugegebenermaßen ist diese Aussage verfrüht,

da die Zahl der Fälle viel zu klein ist. Auch die Bestrebung nach Secondlook-Verfahren konnte aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes der meisten Pt. und der unbefriedigenden Befundsänderung kaum realisiert werden. Nur bei einer Pt. der Polychemotherapiegruppe wurde nach dem Secondlook-Verfahren sekundär operiert. Es handelte sich um eine Pt., die nach 4 Serien (40 Cocktails) ohne Bestrahlung eine fast komplette Remission bei gutem Allgemeinzustand zeigte. Leider kam es nach einem halben Jahr postoperativ zum Rezidiv, das sich weder durch Bestrahlung noch durch die Polychemotherapie beeinflussen ließ. Die Pt. überlebte insgesamt 4 Jahre nach dem Beginn der Chemotherapie. Unter den nichtlaparotomierten Pt. waren die Ergebnisse der Polychemotherapie ebenfalls besser als diejenigen des Endoxan Fast alle dieser Pt. wurden im Gegensatz zur Endoxangruppe nicht bestrahlt.
Als Schlußfolgerung kann gesagt werden, daß die palliative Behandlung der Ovarialkarzinome mit den zytostatischen Cocktails (Velbe + Thio-TEPA + Rufochromomycin + Ondena) im Durchschnitt bessere Ergebnisse erbracht haben als mit Endoxanmonotherapie. Die Nebenwirkungen der Polychemotherapie waren stärker, konnten aber durch sorgfältige Überwachungen eingeschränkt werden. Die Erfolgsquote sowohl bei Endoxan als auch bei Polychemotherapie im Bezug auf die 3-Jahres-Überlebensrate waren sehr niedrig. Die Erfolgschance hängt nicht allein von der Empfindlichkeit des Tumors oder der Wirksamkeit der Zytostatika, sondern auch vom Alter, der Widerstandskraft der Pt., der Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks und nicht zuletzt von der Regelmäßigkeit und Dauer der Chemotherapie ab. Es kam nicht selten vor, daß eine Pt. trotz eindrucksvollen Rückgangs der Tumormasse dahinsiechte. Aus statistischen Gründen war es schwierig, die beiden Untersuchungsserien umfassend miteinander zu vergleichen. Wegen der kleinen Fallzahl ist die Aussagekraft sehr begrenzt. Außerdem handelt es sich hierbei um eine retrospektive Studie. Die Therapierichtlinien waren in den vergangenen Zeiten sehr unterschiedlich. Bei

den inoperablen Ovarialkarzinomen wurde Endoxantherapie fast grundsätzlich in Kombination mit der Bestrahlung angewendet. Dort herrschte die Kombination Bestrahlung mit Endoxan in der Überzahl. Hingegen rückte die Chemotherapie später immer mehr in den Vordergrund, und zwar in Form einer Polychemotherapie. Dabei wurde die Bestrahlung mehr oder weniger zurückgedrängt. Hier herrschte die alleinige Chemotherapie in der Überzahl. Dadurch war die Zahl der Fälle beim Vergleich oft stark unterschiedlich. Dieses Problem kann sicherlich nur durch eine prospektive Studie vermieden werden. In chemotherapeutischer Hinsicht sei noch zu überlegen:

1) Aufgrund der biologischen Vielfältigkeit der Ovarialkarzinome (Tumoren gleicher Histologie reagieren verschieden auf ein gleiches Zytostatikum) wäre es sinnvoller, Empfindlichkeitstests in vitro durchzuführen.
2) Die simultanen Gaben von Zytostatika, wie bei der Polychemotherapie, schließen die Möglichkeit eines prohibitiven Effekts der Medikamente untereinander nicht aus (siehe Seite 20).
   Eine bessere Wirksamkeit könnte durch programmierte Gaben von Zytostatika (Teilsynchronisation) angestrebt werden.

VI. Zusammenfassung

Die Bedeutung der Chemotherapie in der Behandlung der Ovarialkarzinome wurde dargestellt. Um die zytostatische Wirkung zu steigern wurden in letzter Zeit mehrere Zytostatika kombiniert verabreicht. Im Vergleich zu Einsubstanztherapie hat sich die Polychemotherapie bei manchen Tumorarten als überlegen erwiesen. Dieser Vorteil der Polychemotherapie ist bei Ovarialkarzinomen noch umstritten. Es wurde in dieser Arbeit versucht herauszufinden, ob die Polychemotherapie bei Ovarialkarzinomen bessere Ergebnisse als die Monochemotherapie erbracht hat.

Anhand des Vergleichs zwischen einer Gruppe von 80 Pt., die mit Endoxanmonotherapie und einer anderen Gruppe von 75 Pt., die mit Polychemotherapie nach dem Schema Velbe + Thio-TEPA + Rufochromomycin + Ondena behandelt worden waren, hat sich herausgestellt, daß durch die genannte Polychemotherapie trotz der heftigen Nebenwirkungen im Durchschnitt höhere Remissionsraten (insges. um 21 %), längere Remissionsdauer (insges. um ca. 50 %) und längere Überlebenszeit (insges. um ca. 30 %) als durch die Endoxanmonotherapie erreicht wurden. Auch bei den Pt., deren Befundsänderungen definitionsgemäß nicht als Remission sondern als Tumorhemmung angesehen wurden, war die durchschnittliche Überlebenszeit nach dem Beginn der Chemotherapie durch die Polychemotherapie um ca. 40 % verlängert worden. Im Bezug auf die Histologie und die Aszitesheмmung zeigte die Polychemotherapie ebenfalls bessere Resultate als Endoxan. In den beiden Gruppen war die Zahl der behandelten Fälle relativ klein und der Therapieerfolg bescheiden. Immerhin deuten die Ergebnisse darauf hin, daß die Polychemotherapie besser ist als die Monochemotherapie.

Herrn Professor Dr. med. K. Rotte danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates.
Seine Ratschläge und Hinweise waren mir eine wertvolle Hilfe bei der Durchführung meiner Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. K.H. Wulf danke ich für die Übernahme des Koreferates.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1) ANSFIELD, F., SCHROEDER, J.M., CUNERI, A.R. :
Five years clinical experiences with 5-fluoruracil
J.Amer.med.Ass. 181 (1962) 295

2) ARNDT, J. :
Indikation und Grenzen der Strahlentherapie
bösartiger Neubildungen
GFV, Stuttgart (1974)

3) AURE, J.C., HØEG, K., KOLSTAD, P. :
Radioactiv colloid gold in the treatment of
ovarian cancers
Acta.Radiol. 10 (1971) 399

4) BAGLEY, C.M., YOUNG, R.C., CANELLOS, G.P.,
DE VITA, V.T. :
Treatment of ovarian carcinoma. Possibilities
for progress.
New Eng.J.Med. 287 (1972) 856

5) BAGLEY, C.M., YOUNG, R.C., SCHEIN, P.S.,
CHABNER, B.A., DE VITA, V.T. :
Ovarian carcinoma metastatics to the diaphragm
-frequently undiagnosed
Amer.J.Obstet.Gynec. 116 (1973) 397

6) BALLON, S.C. :
Immunotherapy and immune diagnosis of ovarian cancers
Clin.Obstet.Gynec. 22 (1979) 993

7) BARLOW, J.J., PIVERS, M.S., CHUANG, J.T., CORTES, E.P.,
OHNUMA, T., HOLLAND, J.F. :
Adriamycin and bleomycin alone and in combination
in gynecologic cancers
Cancer 32 (1973) 735

8) BARLOW, J.J., PIVER, M.S. :
Methotrexate (NSC-740) with citrovorum factor (NSC-3590) rescue, alone and in combination with cyclophosphamide (NSC-26271), in ovarian cancer
Cancer Treatment Rep. 60 (1976) 1976

9) BATEMAN, J.C., MOULTON, B. :
Control of neoplastic effusion by phosphoramide therapy
Arch.Inter.Med. 95 (1955) 713

10) BECK, R.E., BOYES, D.A. :
Treatment of 126 cases of advanced ovarian carcinoma with cyclophosphamide
Can.Med.Assoc.J. 98 (1968) 539

11) BLICKNICK, G., KABAKOW, B., WALLACH, R.C., ANTOPOL, W. :
Treatment of advanced inoperable ovarian carcinoma with thiotepa
Amer.J.Obstet.Gynec. 96 (1966) 425

12) BLUM, R.H., LIVINGSTON, R.B., CARTER, S.K. :
Hexamethylmelamine. A new drug with activity on the solid tumors
Europ.J.of Cancer 9 (1973) 195

13) BONTÊ, F.J., STORAASLI, J.P., WEISBERGER, A.S. :
Comparative evaluation of radioactive colloid gold and nitrogen mustard in the treatment of serous effusion of neoplastic origin
Radiology 67 (1956) 63

14) BRANDL, K. :
Über die versuchsweise Anwendung einer Kombination von Zytostatika bei fortgeschrittenen Fällen von Ovarialkarzinomen
Zentralbl.Gynäkol. 92 (1979) 233

15) BRIGGS, M.H., CALDWELL, A.D.S., PITCHFORD, A.G. :
The treatment of cancer by progestagens
Hosp.Med. 2 (1967) 1

16) BRODOVSKY, H.S. :
A comparison of melphalan with 5-fluoruracil, cytoxan and methotrexate in patients with ovarian cancer
Proc.Amer.Ass.Clin.Oncol. 15 (1974) 165

17) BRUCE, W.R., MEEKER, B.E., VALEROITE, F.A. :
Comparison of the sensitivity of normal haematopoietic and transplanted lymphoma colony-forming cells to chemotherapeutic agents administered in vivo
J.Nat.Cancer Inst. 37 (1966) 233

18) BRUCE, W.R., MEEKER, B.E., POWERS, W.E., VALEROITE, F.A.:
Comparison of dose survival and time survival curves for normal haematopoietic and lymphoma colony-forming cells exposed to vinblastin, vincristin, cytosine-arabinosyl and amethopterine
J.Nat.Cancer Inst. 42 (1969) 1015

19) BRUCKNER, H.W., COHEN, C.J. ET AL :
Cis-platinum (DDP) for combination chemotherapy of ovarian carcinoma: Improved response rate and survival
Proc.Am.Assoc.Cancer Re.Am.Soc.Oncol. 19 (1978) 373

20) BRULÉ, G. :
Intracavitary chemotherapy in ovarian cancer:
In: GENTIL, F., JUNQUEIRA, A.C. :
Ovarian cancer, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1968

21) BRUNTSCH, U., GALLMEIER, W.M. :
Die Chemotherapie des Ovarialkarzinoms
Strahlentherapie 153 (1977) 325

22) BUCHSBAUM, H.J., KEETEL, W.C. :
Radioisotopes in treatment of stage Ia ovarian cancer
Nat.Cancer Inst.Monogr. 42 (1975) 127

23) BRUCKNER, C.D., BRIGGS, R., CLIFT, R.A. ET AL :
Intermittent high-dose cyclophosphamide (NSC-26271)
treatment of stage III ovarian carcinoma
Cancer Chemother.Rep. 58 (1974) 697

24) BURKERT, H. :
Chemotherapie maligner Tumoren:
In: WEIDNER, K. :
Krebs. Praxis, seiner Diagnose und Therapie
Hippocrates, Stuttgart (1974)

25) BURNS, B.C., RUTLEDGE, F.N., SMITH, J.P., DECLOS, L. :
Management of ovarian carcinoma, surgery, irradiation
and chemotherapy
Amer.J.Obstet.Gynec. 98 (1967) 374

26) CARTER, S.K., BAKOWSKY, M.T., HELLMANN, K. :
Chemotherapy of cancer. John Wiley & Sons, New York-
London-Sydney-Toronto, 1977

27) CASTANO-ALMENDRAL, A., KÄSER, C., HALBERSTADT, E. :
Das Ovarialkarzinom
Der Gynäkologe 3 (1970) 17

28) CAVALLI, F., STOLLEN, U., TSCHOPP, L., SONNTAG, R.W., BRUNNER, K.W. :
Die Kombination von cis-Diaminodichloro-platin (II) in der Behandlung therapieresistenter, fortgeschrittener Ovarialkarzinome
Dtsch.med.Wschr. 103 (1978) 927

29) CLARK, D.G.C., HILARIS, B., ROUSSIS, C., BRUNSCHWIG, A. :
The role of radiation therapy (incl.isotopes) in the treatment of cancer of the ovary (results of 614 pts. treated at Memorial Hospital New York, N.Y.)
In: ARIEL, I.M. :
Progress in clinical cancer 5 (1973)

30) CLARYSSE, A. :
Cancerchemotherapy, Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1976)

31) COATS, G., BUSCH, R.S., ASPIN, N. :
A study of aszites using lymphocintigraphy with ^{99m}Tc-Sulfur colloid
Radiology 107 (1973) 557

32) CORBETT, T.H., GRISWOLD, D.P., MAYO, J.G., LASTER, W.R., SCHABEL, F.M. :
Cyclophosphamide-Adriamycin combination chemotherapy of transplantable murine tumors
Cancer Res. 35 (1975) 1568

33) DECKER, D., MUSSEY, E., MALKASIAN, G., JOHNSON, C. :
Cyclophosphamide in the treatment of ovarian cancer
Clin.Obstet.Gynec. 11 (1968) 389

34) DECKER, D., WEBB, M. :
Prophylactic therapy for stage I ovarian cancer
Gynec.Oncol. 1 (1973) 203

35) DECKER, D., WEBB, M., HOLBROOK, M. :
Radiogold treatment of epithelial cancer of the ovary: Late results
Amer.J.Obstet.Gynec. 115 (1973) 751

36) DECKER, D. :
Ovarian cancer and the internist
Med.Clin.N.Amer. 58 (1974) 769

37) DECLOS, L., QUINLAN, E. :
Malignant tumors of the ovary managed with postoperative megavoltage irradiation
Radiology 93 (1969) 659

38) DECLOS, L., SMITH, J.P. :
In: FLETSCHER, G.H. :
Textbook of radiotherapy II, Lea & Febriger, Philadelphia (1973)

39) DEMBO, A.J., BUSH, R.S., BEALE, F.A., BEAN, H.A., PRINGLE, J.H., STURGEON, J.F.G. :
The Princess Margaret Hospital study of ovarian cancer: stage I, II and asymptomatic III presentations
Cancer Treat.Rep. 63 (1979) 249

40) DE PALO, G.M., DE LENA, M., DI RE, F. ET AL :
Melphalan versus adriamycin in the treatment of advanced carcinoma of the ovary
Surg.Gynec.Obstet. 141 (1975) 899

41) DE VITA, V.T. :
Cell kinetics and chemotherapy of cancer
Cancer Chemoth.-Rep. 2 (1971) 23

42) DE VITA, V.T., WASSERMANN, T.H., YOUNG, R.C. ET AL :
Prospectives in research in gynecologic oncology: treatment protocols
Cancer 38 (1976) 161

43) DREWINKO, B., GREEN, C., LO, T.L. :
Combination chemotherapy in vitro with cis-dichlorodiamineplatinum (II)
Cancer Treatm.-Rep. 60 (1976) 1619

44) DYER, H. :
An index of tumor chemotherapy
In: Public Health Service USA (1949)

45) EHRHART, H. :
Internistische Tumortherapie
Münch.med.Wschr. 115 (1973) 813

46) ENGELER, V. :
Ovarialkarzinom
In: REIST, A., KELLER, P.J. :
Fortschritte der Geburtshilfe und Gynäkologie 53 (1974) Karger, Basel-München-Paris-London-New York-Sydney

47) EYRE, H.J. :
Chemotherapy of ovarian cancer
Clin.Obstet.Gynec. 22 (1979) 957

48) FELDMAN, G.B., KNAPP, R.C. :
Lymphatic drainage of the peritoneal cavity and its significance in ovarian cancer
Amer.J.Obstet.Gynec. 119 (1974) 991

49) FISCHER, R. :
Pathologie der malignen Ovarialtumoren
Strahlentherapie 153 (1977) 308

50) FOURNIER VON, D., KUBLI, F., KUTTIG, H.,
HINDERER, H., DRINGS, P. :
Vergleich der Therapieergebnisse mit Radiogold,
Kobalt 60 Therapie und Chemotherapie bei 330
Ovarialkarzinomen
Strahlentherapie 150 (1975) 280

51) FRANK, S., RICHTER, K., EHRHARDT, H., PENNING, W.,
MEISTER, P., SCHMIDT, D., GÖTZ, A. :
Erster Bericht über eine programmierte Chemo-
therapie des Ovarialkarzinoms
Fortschr.Med. 93 (1975) 1309

52) FREI III, E., BICKERS, J.N., HEWLETT, J.S.,
LANE, M., LEARY, W.V., TALLEY, R.W. :
Dose schedule and antitumor studies of arabinosyl
cytosine (NSC 63878)
Cancer Res. 29 (1969) 1325

53) FRICK, H.C. II, TRETTER, P., TRETTER, W. ET AL :
Disseminated carcinoma of the ovary treated by
L-phenylalanine mustard
Cancer 21 (1968) 508

54) FUKS, Z., BAGSHAW, M.A. :
The rationale for curative radiotherapy
for ovarian carcinoma
Int.J.Radiat.Oncol. 1 (1975) 21

55) FUKS, Z. :
The role of radiationtherapy in the management of ovarian cancer
Isr.J.Med.Sci 13 (1977) 815

56) GANZER, U., NITZE, H.R., ROSEMANN, G. :
Über eine neue Behandlungsmethode fortgeschrittener Krebsgeschwülste
Med.Welt 23 (1972) 303

57) GERHARTZ, H., ALGENSTAEDT, D., KESSEL, I. :
Grundlagen zur Chemotherapie mit Endoxan
Der Internist 1 (1960) 278

58) GERICKE, D. :
Tumor-Chemotherapie und Zellzyklus
Dtsch.Ärztebl. 17 (1975) 1197

59) GODFREY, T.E., KING, A., RENTSCHLER, R. :
1, 3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea: effects on advanced ovarian carcinoms
Amer.J.Obstet.Gynec. 115 (1973) 576

60) GREENSPAN, E.M. :
Thiotepa and methotrexate chemotherapy of advanced carcinoma
J.Mt.Sinai Hospital 35 (1968) 52

61) GRIFFITHS, C.T., GROGAN, R.H., HALL, T.C. :
Advanced ovarian cancer: primary treatment with surgery, radiotherapy and chemotherapy
Cancer 29 (1972) 1

62) GRINDY, G.B., NICHOL, A.C. :
Interaction of drugs inhibiting different steps in the sythesis of DNA
Cancer Res. 32 (1972) 577

63) GROSS, R., BOCK, H.E. :
Erkrankung der Leukopoese (Leukozytopathie) und des Retikulo-histiozytären Systems
In: COBET, R., GUTZEIT, K., BOCK, H., HARTMANN, F. :
Klinik der Gegenwart, X., Urban & Schwarzenberg, München-Berlin (1960)

64) GROSS, R. :
Klinische Probleme der Resistenz von Tumoren gegenüber Chemotherapie
In: SCHMIDT, C.G., WETTER, O. :
Fortschritt der Krebsforschung, Schattauer-Verlag, Stuttgart (1969)

65) HANHAM, I.W.F., NEWTON, K.A., WESTBURY, G. :
Seventyfive cases of solid tumors treated by a modified quadruple chemotherapy regime
Brit.J.Cancer 25 (1971) 462

66) HARTWICH, G., FUCHS, H.F., NEIDHARDT, B. :
Zytostatische Behandlung teilsychronisierter Tumoren
Fortschr.Med. 90 (1972) 46

67) HARTWICH, G. :
Zytostatika-Therapie. Erwünschte und unerwünschte Nebenwirkungen
Fortschr.Med. 91 (1973) 1218

68) HELPAP, B., STEINS, R. :
Die Bedeutung der Zellkinetik bei der Behandlung maligner Tumoren
Dtsch.Med.Wschr. 99 (1974) 1815

69) HILL, B.T., PRICE, L.A. :
Kinetic classification of antitumor drugs
Brit.Med.J. 3 (1975) 369

70) HINDERER, H., FOURNIER VON, D., KUBLI, F. :
Ergebnisse einer Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid, Gestagen und Prednisolon beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom
Vortrag Frühjahrstagung der Oberrheinischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie (Ulm, Mai 1975)

71) HRESHCHYSHYN, M.M. :
Single-drug therapy in ovarian cancer: Factors influencing response
Gynec.Oncol. 1 (1973) 220

72) JACOBS, E.M., REEVERS, W.J., WOOD, D.A. ET AL :
Treatment of cancers with weekly intravenous 5-fluoruracil. Study by the Western Cooperative Cancer Chemotherapy Group (WCCCG)
Cancer 27 (1971) 1302

73) JANOVSKI, N.A., PARAMANANDHAN, T.L. :
Ovarian tumors
Thieme, Stuttgart (1973)

74) JOHNSON, C.E., DECKER, D.G., VAN HERIK, M., MUSSEY, E., MALKASIAN, G.D., JORGENSEN, E.O. :
Advanced ovarian cancer: Therapy with radiation and cyclophosphamide in a randomed serie
Amer.J.Roentgenol. 114 (1972) 136

75) JOLLES, B. :
Progesterone in the treatment of advanced malignant tumors of breast, ovary and uterus
Brit.J.Cancer 16 (1962) 209

76) KÄRCHER, H.H. :
Ovarialkarzinom. Therapie mit Co^{60}
Selecta 47 (1975) 4317

77) KARDINAL, C.G., LUCE, J.K. :
Evaluation of a hexamethylmelamine and 5-fluoruracil combination in the treatment of advanced ovarian carcinoma
Cancer Treatm.Rep. 61 (1977) 1691

78) KAUFMANN, R.J. :
Management of advanced ovarian carcinoma
Med.Clin.N.Amer. 50 (1966) 845

79) KEPP, R. :
Klinik des Ovarialkarzinoms
Arch.Gyn. 207 (1969) 272

80) KESSINGER, A., FOLEY, J.F., LEMON, H.M. :
Quadrochemotherapy of advanced ovarian cancer
Obstet.Gynec. 48 (1976) 134

81) KLEIN, H.O., LENNARTZ, K.J., GROSS, R., EDER, M., FISCHER, R. :
in-vivo und in-vitro-Untersuchungen zur Zellkinetik und Synchronisation menschlicher Tumorzellen
Dtsch.med.Wschr. 97 (1972) 1273

82) KÖRNER, B., GEIER, G. :
Therapieergebnisse beim Ovarialkarzinom
Fortschr.Med. 74 (1976) 88

83) KOTTMEIER, H.L. :
Treatment of ovarian carcinomas with thiotepa
Clin.Obstet.Gynec.11 (1968) 428

84) KOTTMEIER, H.L. :
Carcinoma of the ovary and its treatment
Progr.Gynec. 5 (1970) 320

85) KUBLI, F. :
In: OTT, K., KUTTIG, H., DRINGS, P. :
Standardisierte Krebsbehandlung, Springer,
Berlin-Heidelberg-New York (1974)

86) KUIPERS, T.J. :
Report on treatment of cancer of the ovary
Brit.J.Radiol. 49 (1976) 526

87) LADNER, H.A., PRESTEL, E. :
Strahlentherapie des Ovarialkarzinoms
Gynäkologe 8 (1975) 106

88) LEBHERTZ, T.B., HOUSTON, J.W., AUSTIN, J.A. ET AL :
Sustained palliation in ovarian carcinoma
Obstet.Gynec. 25 (1965) 475

89) LIMBURG, H. :
Chemotherapie maligner Ovarialtumoren
Arch.Gynäk. 211 (1971) 384,214 (1971) 381

90) LIMBURG, H., KRAHE, M. :
Die Züchtung von menschlichem Krebsgewebe in der Gewebekultur und seine Sensibilitätstestung gegen neuere Zytostatika
Dtsch.med.Wschr. 89 (1964) 1938

91) LIVINGSTON, R.B., CARTER, S.K. :
Single agents in cancer chemotherapy
IFI/Plenum, New York-Washington-London (1970)

92) LLOYD, R.E., JONES, S.E., SALMON, S.E., DURIE, B.G.M., MC MAHON, L.J. :
Combination chemotherapy with adriamycin (NSC-123127) and cyclophosphamide (NSC-26271) for solid tumors: A phase II trial
Cancer Treatm.Rep. 60 (1976) 77

93) LOUIS, S. :
Combination of methotrexate and vincristin in solid tumors
Proc.Amer.Ass.Cancer Res. 15 (1974) 119

94) LUDWIG, H. :
Die Klinik des Ovarialkarzinoms
Strahlentherapie 153 (1977) 314

95) LYMAN, G.H., CHARLES, C.W., PRESTON, D. :
The use of lithium carbonate to reduce infection and leukopenia during systemic chemotherapy
New Eng.J.Med. 302 (1980) 257

96) MAAS, H. :
Wirkungsmechanismus alkylierender Zytostatika
Dtsch.med.J. 19 (1968) 138

97) MADOC, J.H., MAURO, F. :
Site of action of cytotoxic agents in the cell life cycle
In: SARTORELLI, A.C., JOHN, D.G. :
Handbuch der experimentellen Pharmakologie, II, 1 (1974) 206, Springer, Berlin-Heidelberg-New York

98 a) MALKASIAN, G.D., DECKER, D.G., MUSSEY, E. ET AL :
Observation on gynecologic malignancy treated with fluoruracil
Amer.J.Obstet.Gynec. 100 (1968) 1012

98 b) MALKASIAN, G.D., DECKER, D.G., JORGENSEN, E.O.ET AL :
6-dehydro-6, 17 alpha-dimethylprogesterone (NSC-123018) for the treatment of metastatic and recurrent ovarian carcinoma
Cancer Chemotherap.Rep. 1 (1973) 241

99) MASTERSON, J.G., NELSON, J.H. :
The role of chemotherapy in the treatment of gynecologic malignancy
Amer.J.Obstet.Gynec. 93 (1965) 1102

100) MATHÉ, G., OLDHAM, R.K. :
Complications of cancer chemotherapy
Recent results in cancer research 49 (1974) 101
Springer, Berlin-Heidelberg-New York

101) MELCHERT, F. :
Die zytostatische Behandlung fortgeschrittener gynäkologischer Karzinome
Gynäkologe 7 (1974) 195

102) MILLER, S.P., BRENNER, S.M. :
Combination therapy with cobalt 60 and chlorambucil in the treatment of gynecologic malignancy
Amer.J.Obstet.Gynec. 93 (1965) 1102

103) MILLER, S.P., BRENNER, S.M., HORTON, J., STOLBACH, L., SCHNIDER, B.I., STUART, P. :
Comparative evaluation of combined radiation-chlorambucil treatment of ovarian carcinomatosis
Cancer 36 (1975) 1625

104) MÖHLEN, K.H., BELLER, F.K. :
Behandlung von Notfallsituationen in der Onkologie nach zytostatischer Behandlung
Med.Welt 30 (1979) 894

105) MORROW, C.P. :
Classification and characteristics of ovarian cancer
Clin.Obstet.Gynec. 22 (1979) 925

106) MÜLLER,W.E.G. :
Chemotherapie von Tumoren
Verlag-Chemie, Weinheim (1975)

107) NAGEL, G.A. :
Zellkinetische Grundlage und immunologische Aspekte der Zytostatika-Therapie
In: BRUNNER, K.W., NAGEL, G.A. :
Internistische Krebstherapie, Springer, Berlin-Heidelberg,New York (1976)

108) NOVIKOVA, L.A. :
Systematic chemotherapy in the treatment of ovarian cancer
In: siehe 20)

109) OBRIST, R., OBRECHT, J.P. :
Zytostatika-Pneumopathie
Dtsch.Med.Wschr. 103 (1978) 765

110) O'BRIAN, R.M., LUCE, J.K., TALLEY, W.R., GOTTLIEB, J.A., BAKER, L.H., BONADONA, G. :
Phase II evaluation of adriamycin in human neoplastic
Cancer 32 (1973) 1

111) OMURA, G. ET AL :
Chemotherapy for mustard resistent ovarian adenocarcinoma: A randomized trial of CCNU and methyl-CCNU
Cancer Treat.Rep. 61 (1977) 1533

112) PARKER, B.R., CASTELLINO, R.A., FUKS, Z.Y., BAGSHAW, M.A. :
The role of lymphography in patients with ovarian cancer
Cancer 34 (1974) 100

113) PARKER, L.M., LOKICH, J.J., GRIFFITHS, C.T., FREI III, E. :
Adriamycin-cyclophosphamide therapy in ovarian cancer
Amer.Soc.Clin.Oncol. 16 (1975) 1171

114) PEREZ, C.A., BRADFIELD, J.S. :
Radiation therapy in the treatment of carcinoma of the ovary
Cancer 29 (1972) 1027

115) PEZNER, R.D., STEVENS, K.R., TONG, D., ALLEN, C.V. :
Limited epithelial carcinoma of the ovary treated with curative intent by the intraperitoneal instillation of radiocolloids
Cancer 42 (1978) 2563

116) PFLEIDERER, JR.A. :
Klinik und Therapie des Ovarialkarzinoms
In: KÖNIG, P.A., PROBST, V. :
Funktion und Pathologie des Ovariums.
Grundlagen, Klinik und Therapie (1971) 103
Ferdinand-Enke, Stuttgart

117) PFLEIDERER, JR. A., KARZEL, M., MORLOK, K.F., SCHAAL, R. :
Neue Methode zur Beurteilung der Wirkung von Zytostatika beim Ovarialkarzinom
In: KÖNIG, P.A., PFLEIDERER, JR.A. :
Neue Aspekte in Diagnose und Therapie des Genitalkarzinoms der Frau
Bücherei des Frauenarztes 5 (1973) 76,
Ferdinand-Enke, Stuttgart

118) PFLEIDERER, JR. A. :
Rezidiv und Therapiefolgen beim erfolgreich zytostatisch behandelten Ovarialkarzinom Stadium III
In: wie 117) 5 (1973) 113

119) PFLEIDERER, JR. A., WIPPRECHT, K.G., TAN, T.H. :
Die Potenz der malignen Entartung der Ovarialtumoren
Fortschr.Med. 94 (1976) 81

120) PFLEIDERER, JR. A. :
Die Problematik einer prophylaktischen Chemotherapie, einer Secondlook-Operation und die Erhaltung der Remission bei der Therapie des Ovarialkarzinoms
Geburtsh. Frauenheilk. 36 (1976) 132

121) PFLEIDERER, JR. A. :
Medikamentöse Therapie des Ovarialkarzinoms
Therapiewoche 29 (1979) 411

122) PICKEL, H., LAHOUSEN, M. :
Die Chemotherapie maligner Ovarialtumoren
Wien.Med.Wschr. 127 (1977) 539

123) PIVER, M.S. :
Radioactive colloids in the treatment of stage Ia ovarian cancer
Obstet.Gynec. 40 (1972) 42

124) RAJEWSKY, M.F., HÜLSER, D.F., FABRICIUS, E. :
Untersuchungen zur Synchronisation in vivo: Temporäre Inhibition der DNA-Synthese durch Hydroxyharnstoff in normalen und malignen Säuferzellsystemen
Z.Krebsforschung 76 (1971) 266

125) RANDALL, C.L. :
Ovarian cancer
Bull.Sloane Hosp.Wom.N.Y. 13 (1967) 162

126) RHEINHARD, B., EVERS, R. :
Postoperative Kobalt 60-Teletherapie und intraperitoneale Gold 198-Applikation bei malignen Ovarialtumoren
Strahlentherapie 148 (1974) 235

127) ROTTE, K., FELDMANN, K. :
Zur Behandlung tumorbedingter Ergüsse mit Radiogold
Med.Klin. 64 (1969) 1598

128) SACK, H. :
Die Strahlenbehandlung der Ovarialkarzinomen
Strahlentherapie 153 (1977) 319

129) ACHABEL, F.M. :
The use of tumor growth kinetics in planing "curative" chemotherapy of advanced solid tumors
Cancer Res. 29 (1969) 2384

130) SCHAMP, G., BARDACH, G. :
Die perkutane Strahlentherapie der malignen Geschwülste der weiblichen Genitale
In: KÄRCHER, K.H. :
Krebsbehandlung als interdisziplinäre Aufgabe
(1975) 656, Springer, Berlin-Heidelberg-New York

131) SCHEIN, P.S. :
Chemotherapy in advanced ovarian cancer
Geriatrics 28 (1973) 89

132) SCHMÄHL, D. :
Entstehung, Wachstum und Chemotherapie maligner Tumoren
Aulendorf, 1970

133) SCHULTZE, H., WEISE, W. :
Über die Häufigkeit, Symptomatologie und Therapie des Ovarialkarzinoms
Zbl.Gynäk. 93 (1971) 1471

134) SEEGER, P.G. :
Krebs-Problem ohne Ausweg? Tribut an der Zivilisation.
Vfm-Fischer-Verlag, Heidelberg (1974)

135) SENN, H.J. :
Zur Therapie des fortgeschrittenen inoperablen Ovarialkarzinoms
Therapeut.Umsch. 30 (1973) 651

136) SKIPPER, H.E., SCHABEL, F.M. :
Quantitative and cytokinetic studies in experimental tumor models
In: HOLLAND, J.F., FREI III., E. :
Cancer Medicine, Lea & Febriger,
Philadelphia (1973) 629

137) SMITH, J.P., RUTLEDGE, F. :
Chemotherapy in the treatment of cancer of the ovary
Amer.J.Obstet.Gynec. 107 (1970) 691

138) SMITH, J.P., RUTLEDGE, F., WHARTON, J.T. :
Chemotherapy of ovarian cancer. New approaches to treatment.
Cancer 30 (1972) 1565

139) SMITH, J.P., RUTLEDGE, F., DECLOS, L. :
Results of chemotherapy as an adjunct to surgery in patients with localized ovarian cancer
Semin.Oncol. 2 (1975) 277

140) SMITH, J.P., RUTLEDGE, F. :
Random study of hexamethylmelamine, 5-fluoruracil and melphalan in treatment of advanced carcinoma of the ovary
Nat.Cancer Inst.Monogr. 42 (1975) 169

141) SMITH, J.P., DELGADO, G., RUTLEDGE, F. :
Secondlook-operation in ovarial carcinoma postchemotherapy
Cancer 38 (1976) 1438

142) SOREL, G., FALFARI, K., LASH, B., STEPTO, R. :
Akute Leukämie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Behandlung mit alkylierenden Substanzen
Obstet.Gynec. N.Y. 1, cit.Gynäk.Rdsch.16 (1976) 217

143) SPECHTER, H.J. :
Die Therapie des Ovarialkarzinoms mit Zytostatika
Arch.Gynäk. 202 (1964) 420

144) SPECHTER, H.J. :
Frühdiagnose bei Ovarialtumoren
Dtsch.Med.Wschr. 94 (1969) 550

145) SUHRLAND, L.G., WEISBERGER, A.S. :
Intracavitary 5-FU in malignant effusion
Arch.Int.Med. 116 (1965) 431

146) SULLIVAN, R.D., MILLER, E., ZUREK, W.Z. ET AL :
Re-evaluation of methotrexate as an anticancer drug
Surg.Gynec.Obstet. 125 (1967) 819

147) TAK, W.K., CONTANZA, M.E., MARCHANT, D.J., MUNZENRIDER, J.E., MITCHELL, G.W., NATHANSON, L., EMAMI, B. :
Surgery, chemotherapy and supervoltage radiotherapy for carcinoma of the ovary
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 2(1977) 895

148) TEUFEL, G., RITTER, R., PFLEIDERER, A. :
Die Bedeutung der Wachstumsgeschwindigkeit gynäkologischer Karzinome für die zytostatische Therapie
Vortrag der Oberrheinischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie
Freiburg (1977)

149) TOBIAS, J.S., GRIFFITHS, C.T. :
Management of ovarian carcinoma. Current concepts and future prospects
New Engl.J.Med. 294 (1977) 818

150) TURBOW, M.M., FUKS, Z., GLATSTEIN, E. :
Chemotherapy of ovarian carcinoma: Randomization between melphalan and adriamycin-cyclophosphamide
Proc.Amer.Soc.Clin.Oncol. 19 (1978) 394

151) VAHRSON, H., WOLF, A., JANOVSKY, N. :
Die kombinierte Therapie des Ovarialkarzinoms
Geburtsh.Frauenheilk. 37 (1977) 131

152) VARGA, A., HENRIKSEN, E. :
Effect of 17-alpha-hydroxyprogesterone-17-n-caprioate on various pelvic malignancies
Obstet.Gynec. 23 (1964) 51

153) WALLACH, R.C., KABAKOW, B., BLICKNICK, G. ET AL :
Thiotepa chemotherapy for ovarian carcinoma. Influence of remission and toxicity on survival
Obstet.Gynec. 35 (1970) 278

154) WALLNER, P.E., BRADY, I.W., LEWIS, G.C., NUSS, R.C. :
Postoperative pelvic irradiation of stage II ovarian carcinoma
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 2 (1977) 281

155) WAMPLER, G.L., MELLETTE, S.J., KUPERMINC, M., REGELSON, W. :
Hexamethylmelamine (NSC-13875) in the treatment of advanced cancer
Cancer Chemoth.Rep. 56 (1972) 505

156) WARD, H.W.C. :
Progestagen therapy for ovarian carcinoma
J.Obstet.Gynec.Brit.Cwlth. 79 (1972) 555

157) WEGHAUPT, K. :
In: 130)

158) WEISBERGER, A.S., LEVINE, B., STORAASLI, J.P. :
Use of nitrogen mustard in the treatment of serous effusions of neoplastic origin.
J.Amer.Med.Ass. 159 (1955) 1704

159) WEISS, H.D., WALKER, M.D., WIERNIK, P.H. :
Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents
New Engl.J.Med. 291 (1974) 75

160) WELANDER, C., KJØRSTAD, K.E., KOLSTAD, P. :
Postoperative irradiation and chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer
Acta Obstet.Gynec.Scand. 57 (1978) 161

161) WHITSHAW, E. :
Chlorambucil in treatment of primary adeno-carcinoma of the ovary
J.Obstet.Gynec.Brit.Cwlth. 72 (1965) 586

162) WHITSHAW, E., KRONER, T. :
Phase II study of cis-diamine-dichloroplatinum (II) (NSC-119875) in advanced adenocarcinoma of the ovary
Cancer Chemoth.Rep. 60 (1976) 55

163) YOUNG, R.C., HUBBARDS, S.P., DE VITA, V.T. :
The chemotherapy of ovarian carcinoma
Cancer Treatm.Rev. 1 (1974) 99

164) YOUNG, R.C., DE VITA, V.T., CHABNER, B.A. :
A prospective trial of melphalan (L-Pam) and combination chemotherapy in advanced ovarian cancer
Proc.Clin.Oncol. 17 (1976) 279

165) YOUNG, R.C., CHABNER, B.A., HUBBARDS, S.P., FISCHER, R.I. ET AL :
Advanced ovarian adenocarcinoma. A prospective clinical trial of melphalan (L-Pam) versus combination chemotherapy
New Engl.J.Med. 299 (1978) 1261

166) YOUNG, R.C. :
Ovarian carcinoma: An optimistic epilogue.
Cancer Treatm.Rep. 63 (1979) 333

L E B E N S L A U F

Am 26.05.1944 wurde ich als Sohn des Gerichtspräsidenten Krid Sarasas und dessen Ehefrau Srikam, geb. Thongthaem, in Lopburi, Thailand, geboren.
Von 1950 - 1954 besuchte ich die Grundschule und von 1954 - 1962 das Gymnasium St.Gabrielle College in Bangkok, Thailand, wo ich 1962 das Abitur bestand.
Von 1962 - 1967 studierte ich medizinische Technologie am College of Medical Technology der Faculty of Medical Science. Bangkok-Dhonburi, Thailand.
Dort legte ich mit Erfolg das Staatsexamen ab und bekam 1967 den akademischen Grad "B.Sc." (Bachelor of Science).
Danach entschloß ich mich, in Deutschland Medizin zu studieren.
Nach Absolvierung eines Kurses in deutscher Sprache am Goethe-Institut in Arolsen immatrikulierte ich mich für das Fach Medizin an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität in Würzburg. Hier bestand ich die ärztliche Vorprüfung im Oktober 1971. Im Jahr 1971 heiratete ich Siriporn geb. Nillawongs.
Nach dem zweiten klinischen Semester in Würzburg wechselte ich an die Universität Heidelberg.
Während meiner Studienzeit in Heidelberg war ich Lehrbeauftragter für die thailändische Sprache beim ostasiatischen Seminar der Universität Frankfurt unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Karlow. Mein Staatsexamen für das Fach Medizin legte ich am 24. November 1975 in Heidelberg ab.
Meine Tätigkeit an der Universität Frankfurt erweckte mein Interesse für Sprachwissenschaft; deshalb besuchte ich von 1976 - 1977 verschiedene Seminare der allgemeinen und angewandten Sprachwissenschaft an der Universität Mainz.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich von 1977 - 1978 am Städtischen Krankenhaus, Ingelheim/Rhein und am Hospital Zum Heiligen Geist, Frankfurt/Main.

Ich werde nach meiner Promotion nach Thailand zurückkehren, um dort meinen ärztlichen Beruf auszuüben.

Somchai Sawan

Andreas Staudenraus Druckerei GmbH · Münzstraße 4 · 8700 Würzburg